

**Etudes sur le rôle des glandes à sécrétion interne
et principalement de la glande thyroïde
dans le métabolisme de l'eau à l'état normal et pathologique
Les œdèmes endocriniens**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 5 Février 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M. LEDIEU

JEAN - AIMÉ - AUGUSTIN

né à FOREST (Nord), le 17 Octobre 1908

Ex-interne de l'Hôpital St-Antoine (Enfants)

Ex-interne de la Maternité Ste-Anne

Ex-interne des Hôpitaux de Lille

EXAMINATEURS DE LA THÈSE {

MM. ÉTIENNE, professeur	Président
COLLIN, professeur	
DROUET, professeur agrégé ..	Juges
MERKLEN, prof. agrégé ..	

TOURCOING
IMPRIMERIE GEORGES FRÈRE

1934

**Etudes sur le rôle des glandes à sécrétion interne
et principalement de la glande thyroïde
dans le métabolisme de l'eau à l'état normal et pathologique**
Les œdèmes endocriniens

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 5 Février 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M. LEDIEU

JEAN - AIMÉ - AUGUSTIN

né à FOREST (Nord), le 17 Octobre 1908

Ex-interne de l'Hôpital St-Antoine (Enfants)

Ex-interne de la Maternité Ste-Anne

Ex-interne des Hôpitaux de Lille

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ÉTIENNE, professeur *Président*
COLLIN, professeur
DROUET, professeur agrégé *Juges*
MERKLEN, prof. agrégé ..

TOURCOING
IMPRIMERIE GEORGES FRÈRE
1933

Doyen : M. L. SPILLMANN, O *, I ☼.

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, *, I ☼ ; WEISS, O *, I ☼ ;
BOUIN, O *, I ☼ ; ANCEL, *, I ☼ ; GARNIER, *, I ☼
MACE, *, I ☼ ; P. PARISOT, O *, I ☼.

Professeurs :

Anatomie pathologique	MM. L. HOCHÉ, O *, I ☼.
Clinique médicale	G. ETIENNE, *, I ☼.
Physique	DUFOUR, *, I ☼.
Clinique des maladies syphil. et cutanées	L. SPILLMANN, O *, I ☼.
Clin. de chir. infantile et d'orthopédie	R. FRELICH, *, I ☼.
Physiologie	M. LAMBERT, *, I ☼.
Clinique obstétricale et Accouchements	A. FRUHNHOLZ, O *, I ☼.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	P. JACQUES, *, I ☼.
Clinique de chirurgie urinaire	P. ANDRÉ, O *, I ☼.
Histologie	R. COLLIN, *, I ☼.
Anatomie descriptive	M. LUCIEN, *, I ☼.
Clinique chirurgicale	G. MICHEL, *, I ☼.
Clinique médicale	L. RICHON, *, I ☼.
Chimie médicale	H. ROBERT, *, I ☼.
Thérapeutique	M. PERRIN, *, I ☼.
Hygiène et médecine préventive	J. PARISOT, O *, I ☼.
Clinique chirurgicale	HAMANT, I ☼.
Clinique ophtalmologique	P. JEANDELIZ, *, A ☼.
Hydrologie	SAINTENOISE, *, A ☼.
Clinique des maladies des enfants	L. CAUSSADE, *, I ☼.
Bactériologie	DE LAVERGNE, *, I ☼.
Histoire naturelle et parasitologie	G. THIRY, *, I ☼.

Chargés de Cours complémentaires :

Pharmacologie	M. PERRIN, *, I ☼, professeur.
Clinique des maladies tuberculeuses	J. SIMONIN, A ☼, agrégé.
Pathologie générale	SIMONIN, A ☼, agrégé.
Clin. gynécologique	A. BINET, *, I ☼, agrégé libre.
Pathologie externe	GUILLEMIN, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses	DE LAVERGNE, *, I ☼, prof.
Propédeutique dermatologique	WATRIN, *, I ☼, agrégé libre.
Médecine opératoire	M. BARTHELEMY, *, I ☼, agr. libre.
Electrothérapie et radiologie	G. LAMY, *, I ☼, agrégé.
Accouchements (cours théorique)	JOB, *, I ☼, agrégé libre.
Obstétrique	VERMELIN, *, A ☼, agrégé.
Clinique propédeutique médicale	DROUET, A ☼, agrégé.
Anatomie et Médecine légale	MUTEL, *, I ☼, agrégé.
Pathologie interne	ABEL, *, agrégé.
Clinique des maladies mentales	HAMEL, *, docteur.
Physiologie du travail	MERKLEN, A ☼, agrégé.
Education physique	L. MERKLEN, A ☼, agrégé.
Clinique neurologique	MICHON, docteur.
Propédeutique O. R. L.	AUBRIOT, docteur.

Agrégés en exercice :

LAMY, *, I ☼.
MUTEL, *, I ☼.
VERMELIN, *, A ☼.
MELNOTTE, *.
WOLFF.
FOURINE.
MERKLEN, A ☼.

MM. GUILLEMIN, A ☼.
ABEL, *, A ☼.
DROUET, A ☼.
P. SIMONIN, A ☼.
BODART.
CHALNOT.
FLORENTIN.

Agrégés libres :

MM. G. GROSS, *, I ☼ ; S. REMY, I ☼ ; BUSQUET, I ☼ ;
L. JOB, *, I ☼ ; M. FAIRISSE, I ☼.
M. TRIBOLET, I ☼, Secrétaire.
BINET, *, I ☼ ; BARTHELEMY, *, I ☼ ; WATRIN, *, I ☼

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les approuver.



A MES PARENTS,

En témoignage de ma grande affection et de
ma reconnaissance infinie.

A MES FRERES ET SŒUR,

A MA FAMILLE.

A MES AMIS D'ETUDES,

Les Docteurs Vincent CORDONNIER, Léon LEFEBVRE,
Guillaume LE DOURNEUF, Gabriel SÉNELLART, Germain
DESORGHER, internes des hôpitaux.

Les Docteurs Pierre COSSART, Jules DELANNOY, Louis
DELEZENNE, Jean DUPAS.

A M. le Professeur LANGERON

Chevalier de la Légion d'Honneur
Médecin des Hôpitaux de Lyon
Professeur de Clinique Médicale

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous
a dirigé dans son élaboration. Notre internat dans
son service fut pour nous la meilleure école de la
clinique et de la pathologie. En témoignage de
notre grande admiration et de notre très vive
reconnaissance.

A M. le Professeur PAGET

Professeur de Chimie organique et biologique
à la Faculté libre
Chef de Laboratoire de Chimie biologique

Il nous a constamment aidé dans nos recherches ;
nous a initié aux mystères de la chimie biologique.
Pour l'accueil cordial qu'il nous a toujours réservé
et pour sa grande bonté envers nous, qu'il trouve
ici l'expression de notre respectueuse reconnais-
sance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM. le Doyen, le Professeur CAMELOT (Internat 1932).
le Professeur FAVREAU (Internat 1931).
le Professeur DEHERRIPON (Internat 1931).

A M. le Docteur DEREUX

Ex-Interne des Hôpitaux de Paris

Il nous a toujours manifesté la plus grande
sympathie. Très vive reconnaissance.

A MES CONFERENCIERS D'INTERNAT

MM. le Professeur G. VINCENT.
le Docteur André DANÈS.
M^{lle} le Docteur Claire PERNET.

A M. le Professeur ETIENNE

Professeur de Clinique médicale

qui nous a fait le très grand honneur de présider
cette thèse.

A MESSIEURS LES MEMBRES DE MON JURY

MM. le Professeur COLLIN.
le Professeur agrégé DROUET.
le Professeur agrégé MERKLEN.

INTRODUCTION

Les fonctions endocriniennes représentent un chapitre de plus en plus important de la physiologie normale et pathologique. Les sécrétions internes interviennent à chaque instant dans les principaux métabolismes. Or, l'eau étant le véhicule, le solvant des différents produits élaborés ou détruits par l'organisme, ses échanges sont réglés en conséquence par les différentes hormones.

On connaît depuis longtemps le diabète insipide et l'effet antipolyurique spécifique de la rétropituitrine. On sait de longue date que l'hypothyroïdien est obèse, infiltré et qu'il urine peu, que l'hyperthyroïdien est au contraire maigre et polyurique; plus récemment, on a découvert l'action favorable de l'extrait thyroïdien dans différents œdèmes, et particulièrement dans certaines néphrites ou néphroses. Mais connaît-on le mécanisme intime de l'action antipolyurique de l'hormone hypophysaire, et celui de l'action antiedémateuse et polyurique de l'hormone thyroïdienne? La question a certainement enregistré des progrès, mais la solution est loin d'être acquise définitivement. Certains auteurs, se basant sur quelques expériences

pratiquées sur l'animal, admettent une action rénale ; d'autres, à la suite d'expériences complémentaires, croient à une action tissulaire.

Nous n'avons nullement la prétention de résoudre le problème. Il nous a paru néanmoins intéressant de faire quelques recherches sur l'hormone thyroïdienne. Nous avons tout d'abord recherché l'effet produit par l'extrait thyroïdien sur la diurèse et sur quelques éléments du sang. Mais nous avons rapidement élargi le cadre de notre travail. Une expérience en appelle souvent une autre ; les diverses fonctions endocriniennes présentent entre elles soit directement, soit par l'intermédiaire du système neuro-végétatif, des relations évidentes ; certaines vont de pair, d'autres se combattent. Aussi avons-nous jugé utile d'étendre notre travail à l'étude des autres hormones.

Il fallait un labeur considérable, bien au-dessus de nos moyens pour achever une telle entreprise. Nous croyons avoir fait tout ce qui fut possible de faire. Avant de commencer des recherches personnelles, nous avons rassemblé les faits cliniques et les expériences des autres auteurs ; nous espérons avoir pu recueillir l'essentiel, mais à cause du grand nombre de travaux consacrés à la question, notre bibliographie est certainement incomplète. Nos expériences personnelles surtout ont été nécessairement limitées ; nous avons étudié l'effet produit par l'extrait thyroïdien et quelques autres extraits endocriniens sur la diurèse, sur la chlorémie et la protéinémie. Il eût été fort intéressant de rechercher l'action sur le métabolisme azoté, les modifications subies par certains ions minéraux (Ca, Na, K) ; nous aurions voulu pouvoir contrôler nos résultats par quelques expériences sur l'animal ; enfin, nos recherches pratiquées avec les extraits endocriniens autres que l'extrait thyroïdien sont insuffisantes, parce que trop peu nombreuses. Nous nous execu-

sons de ces lacunes ; nous espérons qu'elles seront comblées ultérieurement. Leur étude figure d'ailleurs dans le programme d'études en cours de nos maîtres, les professeurs Langeron et Paget.

Si les résultats que nous avons obtenus sont infirmés par d'autres travaux, nous croyons cependant que nous n'avons pas fait œuvre absolument inutile. Nous espérons tout d'abord susciter des expériences similaires. Mais c'est surtout à nous-même que ce travail a servi. Il nous a permis en premier lieu d'étudier une question encore fort délicate et remplie d'inconnues, fort intéressante aussi, celle du métabolisme de l'eau. Il nous a montré ensuite les difficultés de l'expérimentation humaine. Combien de tâtonnements avant d'avoir établi un protocole expérimental défini ? Combien d'expériences, de dosages inutiles par faute du malade ou de l'expérimentateur ! Combien il est difficile d'obtenir un ordre expérimental rigoureux ! Aussi nous demanderons au lecteur toute sa bienveillance ; qu'il nous pardonne quelques expériences incomplètes ! Nous avons préféré rejeter les chiffres dont nous n'étions pas absolument sûrs, lorsque la technique et l'expérimentation manquèrent de rigueur.

C'est M. le Professeur Langeron qui a bien voulu mettre à notre disposition les malades de son service de médecine ; c'est lui qui a inspiré le sujet de cette thèse et qui nous a toujours guidé dans notre travail ; c'est à lui que nous devons le goût de la recherche scientifique ; nous l'en remercions vivement.

Nous ne saurions assez remercier M. le Professeur Paget, qui a bien voulu mettre à notre disposition son temps et son laboratoire ; il a suivi et dirigé nos expériences et n'a jamais omis de nous donner les conseils les plus éclairés.

Nous remercions également M. le Docteur Dereux, qui a bien voulu mettre à notre disposition quelques malades de son service des Cinq-Plaies, M^{lle} le Docteur Thérèse Sénellart et notre ami Robert Nouvion qui nous ont aidé tous deux dans la traduction des articles de langue étrangère.

Enfin, notre vive reconnaissance ira à M. le Professeur Etienne, qui a bien voulu accepter la présidence de notre thèse.

PRÉAMBULE

RAPPEL SUCCINCT DU METABOLISME DE L'EAU

Il nous paraît nécessaire, avant d'entreprendre l'étude du rôle des glandes endocrines dans le métabolisme de l'eau, de rappeler quelques généralités concernant le métabolisme de l'eau ; notre travail sera plus facilement compris.

I. Sources de l'eau

Ce sont : les boissons et l'eau de constitution des aliments solides et liquides ; l'eau résultant de la combustion des aliments dans l'organisme, de la combustion des tissus eux-mêmes (Marcel Labbé et Violle). L'eau est absorbée par la muqueuse intestinale.

II. Répartition de l'eau dans l'organisme

Dans l'organisme, l'eau se trouve sous trois états différents : l'eau de constitution, l'eau lacunaire, l'eau de circulation.

1° *L'eau de constitution* fait partie intégrante des éléments cellulaires ; elle est intracellulaire, soit à l'état de combinaison chimique, soit de solvant tenant des colloïdes en suspension.

2° *L'eau lacunaire* est l'eau de réserve des interstices cellulaires, des espaces interorganiques et des cavités séreuses.

3° *L'eau de circulation* est intravasculaire, c'est l'élément liquide de la lymphe et du sang.

Annexés à l'eau circulante, les *réservoirs*, les *dépôts* forment une masse sanguine « potentielle » (Eppinger) facilement mobilisable, et grâce à laquelle l'organisme dispose rapidement d'une réserve liquide pour compenser les variations du volume sanguin et rétablir l'isotonie. Les réservoirs les plus importants sont la rate, capable de se contracter, le foie, qui peut emmagasiner de grandes quantités d'eau, les vaisseaux périphériques, les poumons. etc..

L'évacuation de ces réserves se fait par contraction des fibres lisses, par suppression des constriction vasculaires génératrices de stase, par contraction des parois vasculaires. Sous l'influence de la chaleur, de la fièvre (Wollheim) de l'hyperpnée, de l'alcalose et de divers produits médicamenteux et hormones, les dépôts sanguins entrent en jeu. Leur contenu n'est pas le même pour tous ; le foie serait surtout riche en plasma, la rate en globules rouges. C'est à la spléno-contraction

qu'on attribue la polyglobulie de l'altitude, la polyglobulie de l'effort, de la digestion, la polyglobulie adrénalinique (Binet et Benhamou).

L'eau du sang, ou *hydrémie*, est susceptible de modifications relativement fréquentes, mais en général peu importantes. Cette question est d'ailleurs très discutée, sans doute à cause des différentes méthodes employées pour l'évaluer; certains auteurs ont recherché l'hémoglobinémie, d'autres la protéinémie, l'index réfractométrique, d'autres enfin opèrent par dessiccation. Après ingestion d'une quantité assez importante d'eau, Korany, Veil, Volhard, Mac Callum, Haldane et Priestley, Govaerts n'ont pas vu de dilution sanguine, ou seulement une dilution très inconstante et toujours faible. Auguste, après ingestion massive d'eau minérale, constate une hyperhydrémie importante. Violle, après absorption de 1.500 cc. d'eau en l'espace d'un quart d'heure, note une augmentation rapide et accentuée de l'hydrémie, un retour de l'hydrémie normale, puis un nouvel accroissement atteignant parfois le degré du début; les éliminations urinaires sont abondantes dans les deux premiers stades, elles s'atténuent dans le troisième. Pellegrini, par différentes méthodes (recherche du volume du sang par le procédé du rouge Congo, hémoglobimétrie par le colorimètre de Bürcher, dosage des protéines par la méthode de Kjeldhall), a montré que l'ingestion d'un litre d'eau chez des sujets normaux produisait une diminution de l'hémoglobine commençant à partir de 15 minutes, maxima de 30 minutes à une heure, et une augmentation de l'hydrémie de 10 %. Pelligrini croit surtout à une augmentation du plasma, car la dilution des protéines est plus faible que la diminution de l'hémoglobine et que l'augmentation du volume total du sang. Nous avons nous même, dans un cas, constaté cette augmentation du plasma sans dimi-

nution de la protéinémie; les chiffres seront cités dans un chapitre ultérieur. On peut conclure de toutes ces expériences que l'hydrémie peut varier quelque peu, mais jamais dans des proportions importantes : il est probable qu'elle subit des oscillations selon le degré de la diurèse, l'état du système vasomoteur, etc... Ce qui serait intéressant à connaître, c'est la masse totale du sang, mais les procédés employés actuellement à l'évaluer sont tous sujets à erreurs.

III. Les échanges entre le sang, l'eau lacunaire et l'eau de constitution

Il existe continuellement des mouvements de va-et-vient entre le sang et l'eau des tissus. Quelles sont les causes de ces échanges? De multiples facteurs interviennent; il est très utile de les connaître, car ce sont eux qui nous mettront sur la voie de la pathogénie des œdèmes. Nous envisagerons successivement la pression hydrostatique, l'équilibre minéral, les modifications des protéines, l'équilibre acido-base, le coefficient lyopœitique.

A. La pression hydrostatique

Ce facteur est le plus anciennement connu. Le sang dans les vaisseaux est soumis à une certaine pression qui lui vient du cœur, de la masse de liquide circulant, de l'état de la paroi

artérielle, de l'état des résistances périphériques, des reins, du système nerveux vaso-moteur, etc... La pression subit un abaissement brusque en passant dans les capillaires ; la pression veineuse est très faible.

B. *L'équilibre minéral*

Widal a eu le grand mérite de montrer le rôle du chlorure de sodium dans la pathogénie des œdèmes ; selon lui, la rétention du NaCl, cause de rétention d'eau, est due uniquement à une lésion rénale. Achard croit au contraire à la priorité du facteur tissulaire. Il faut 7 grammes environ de Nacl pour retenir un litre d'eau. Blum ayant observé des rétentions chlorées sèches, et des œdèmes survenus chez des diabétiques ayant ingéré de fortes doses de bicarbonate de soude, incrimine l'ion Na et non l'ion Cl dans la rétention d'eau.

Le calcium, au contraire, bien que s'accumulant dans le liquide interstitiel, détermine un reflux d'eau des tissus vers le sang.

C. *Les protéines et la pression osmotique*

Starling a mis en évidence le rôle de la pression osmotique des protéines dans les échanges entre le sang et les liquides tissulaires. Il existe une tension osmotique, indépendante des cristalloïdes, attribuable aux protéines sanguines. Les capil-

lares sont perméables à l'eau et aux cristalloïdes, imperméables aux protéines. Selon que la pression capillaire l'emporte sur la pression osmotique des protéines (pression onkotique) ou au contraire lui est inférieure, le liquide filtrera du sang dans les tissus ou des tissus vers le sang. Govaerts a particulièrement insisté sur la pathogénie protéinique des œdèmes. Le chiffre normal de la protéinémie varie entre 70 et 80 pour mille; le rapport $\frac{\text{sérum albumine}}{\text{sérum globuline}}$ est supérieur à l'unité et égal à 1.2 environ.

Dans les œdèmes, il y a en général hypoprotéinémie avec diminution importante de la sérine : la diminution de la pression onkotique est surtout due à l'abaissement du taux de sérine.

D. *L'équilibre acide-base*

Le pH du sang est légèrement alcalin, 7.35 environ ; il varie très peu, car l'organisme dispose de plusieurs facteurs (pulmonaire, rénal, intestinal), et de substances tampons (mélanges hémoglobine - hémoglobines, acide carbonique - bicarbonates, etc.) s'opposant à toute variation importante de réaction. le pH tissulaire varie également très peu. Mais il existe cependant des modifications de la réserve alcaline, par diminution ou excès des substances tampons. Lorsque l'équilibre acide-base est troublé, Fisher a montré que l'équilibre d'hydratation de l'organisme était également atteint. Expérimentalement, il montra que l'augmentation de l'acidité des tissus s'accompagnait d'un

accroissement parallèle de leur capacité d'hydratation, et qu'il se produisait un gonflement de la gélatine et des différents colloïdes. Mais certains œdèmes apparaissent aussi par hyperalcalinité (œdèmes bicarbonatés par exemple).

E. Coefficient lipocytiqne

La cholestérine est hydrophile, alors que les graisses ne sont pas miscibles à l'eau ; plus un tissu est riche en cholestérine et pauvre en acides gras, plus grande est son imbibition. Mayer et Schaeffer ont montré que l'hydrophilie des tissus était d'autant plus élevée que le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ était plus grand.

Ce rapport dans le sang est en général augmenté dans les œdèmes, mais il est difficile de l'évaluer dans les tissus. On ne lui attache actuellement qu'une importance relative.

Pression hydrostatique, équilibre minéral, équilibre protéique, équilibre acide-base, coefficient lipocytiqne, tels sont donc les principaux facteurs qu'il faut envisager dans les rétentions aqueuses tissulaires. Il est probable que chacun de ces facteurs joue un rôle important, et l'on aurait tort de n'en admettre qu'un seul ; les trois premiers sont cependant, de l'avis de la plupart des auteurs, les moins discutables. Équilibre minéral et équilibre protéique influent d'ailleurs l'un sur l'autre (lois de l'équilibre de membrane de Donnan) et dépendent, en partie tout au moins, du pH du milieu.

Quand les échanges d'eau étant troublés, les tissus retiennent l'eau en quantité plus grande que normalement, on dit

qu'il y a *hydrophilie tissulaire*. Celle-ci dépend de l'altération de l'un ou l'autre des facteurs que nous avons énumérés ci-dessus et peut-être aussi d'une propriété particulière de tissus dont la nature nous est encore inconnue.

C'est ainsi que certaines *hormones* semblent jouer un rôle important dans cette hydrophilie; comment agissent-elles? Ce mécanisme est encore bien obscur. On a distingué deux types de ces hormones : les auto-hormones tissulaires ou cytohormones et les hétérohormones. L'existence des *cytohormones* (hormones nées sur place) a été prouvée notamment par Krogh et Lewis : dans les réflexes vaso-moteurs locaux, il y a sécrétion d'une cytohormone hydratante. Sous l'influence de la libération pathologique de cette cytohormone, il se forme des œdèmes et une augmentatoïn de l'hydrophilie tissulaire prouvée par les tests.

L'influence des *hétérohormones* : post-hypophyse et thyroïde surtout, est plus connue et fait l'objet de notre travail.

L'hydrophilie tissulaire se recherche cliniquement par deux tests : le test d'Aldrich et Mac Clure et le test de transsudation de Fiessinger.

Le premier de ces tests, appelé encore boule d'œdème intradermique, est recherché par l'injection intradermique de deux dixièmes de centimètre cube de sérum physiologique à l'aide d'une aiguille très fine; normalement, il se produit une élevation blanche qui se résorbe en une heure environ; dans l'œdème, le temps de résorption est considérablement diminué, quelquefois presque nul.

Le test de transsudation de Fiessinger consiste en la mesure du volume atteint par une main après stase veineuse provoquée

pendant un temps limité; l'augmentation de volume est plus considérable dans l'œdème que normalement. Actuellement, on n'accorde plus à ces tests qu'une valeur relative; le test d'Aldrich, en particulier, qui est de beaucoup le plus employé, ne renseigne que sur les conditions locales de la circulation, il n'indique pas nécessairement l'hydrophilie tissulaire.

IV. Voies d'excrétion de l'eau

A. Voie rénale, la diurèse

Les reins sont de beaucoup les principaux organes chargés d'éliminer l'eau, véhicule des substances excrétées. Normalement, un homme élimine environ 1.500 cc. d'urine par jour. La sécrétion urinaire dépend de nombreux facteurs : pression hydrostatique (cœur, artère, masse du sang, etc.), composition du sang, actions nerveuses et hormonales, état du tube rénal.

D'une façon générale, on peut dire que le rein est une glande qui choisit et qui concentre; il choisit dans le sang certaines substances qu'il élimine dès que leur taux dépasse un certain seuil : chlorure, sucre, etc.; il concentre certaines autres substances qui existent toujours dans le sang et qu'il excrète continuellement : urée, acide urique, créatinine. Lorsque le rein est malade, par l'examen des urines, par l'analyse du sang et par certaines épreuves, on peut déceler des troubles de concentration.

L'élimination de l'eau en particulier est étudiée par l'épreuve de diurèse provoquée ou épreuve de Volhard : ingestion de un litre d'eau d'Evian ; en quatre heures, le sujet doit avoir éliminé la presque totalité de cette eau.

B. *Voies extra-rénales*

L'eau est aussi éliminée, mais en petite quantité seulement, par les selles, la peau, les poumons, les glandes salivaires, accidentellement par les vomissements. Ces émonctoires anormaux sont peu importants, mais ils peuvent prendre dans certaines affections une place prépondérante.

PARTIE CLINIQUE

LA GLANDE THYROÏDE

CHAPITRE PREMIER

Du myxœdème

Il existe dans le myxœdème des troubles du métabolisme de l'eau : les principaux sont l'infiltration des téguments et l'oligurie.

INFILTRATION DES TÉGUMENTS

Le myxœdémateux, enfant ou adulte, est souvent obèse. Cette obésité est causée en partie par un œdème spécial qui infiltre les téguments et les muqueuses ; c'est un œdème dur et résistant, ne se laissant pas déprimer en godet, d'une teinte pâle, cireuse, porcelainique. Par son siège, il se différencie aussi de l'œdème cardiaque ou rénal ; *il n'obéit pas aux lois de la pesanteur*, il occupe la face, les paupières, la région sous-men-

tonnière, le creux sus-claviculaire, les mains; et il donne ainsi au myxœdémateux un habitus spécial autrefois bien décrit par Gull: la face en pleine lune, les mains en forme de bêche sont caractéristiques. Les muqueuses aussi sont infiltrées; la muqueuse naso-pharyngienne est fréquemment hypertrophiée; l'énurésie de l'hypothyroïdien serait due à un œdème de la muqueuse vésicale.

A vrai dire, cet œdème n'est pas un véritable œdème, c'est-à-dire une accumulation de liquide interstitiel. La peau elle-même est épaissie, « pachydermique ». Il y a à la fois prolifération fibreuse et hypertrophie de la couche adipeuse. « Le tissu conjonctif subit une évolution régressive, retourne à l'état embryonnaire par accumulation dans ses interstices d'une grande quantité de mucine » (Mathias Duval). Mais, comme le fait remarquer Girard, peut-être y a-t-il à l'origine de cette infiltration « mucoïde » un œdème vrai. Cet auteur suppose en effet que les produits de désintégration cellulaire n'étant plus neutralisés par la sécrétion thyroïdienne, sont déposés dans les espaces interstitiels et « suivant le processus général démontré par Achard, y appellent de l'eau. C'est la permanence du phénomène et l'irritation constante des éléments organiques qui poussent ceux-ci à réagir dans le sens d'une transformation mucoïde du liquide excrété ». Mais ce n'est là qu'une hypothèse.

LES FONCTIONS RÉNALES DU MYXŒDÉMATÉUX

Les anatomo-pathologistes ne décrivent pas de lésions de l'appareil urinaire, ou seulement à titre exceptionnel, chez le myxœdémateux. Cependant, l'*oligurie* est constante; elle s'ac-

compagne d'une diminution de l'excrétion chlorurée et azotée; la densité urinaire est faible. J. Parisot a montré que l'élimination du bleu de méthylène pouvait être allongée et intermittente. Etienne a observé des troubles de l'élimination rénale, hyperazotémie, élévation de la constante d'Ambar. Ces différents troubles cèdent rapidement au traitement thyroïdien. Lerman et Brogan ont étudié l'élimination de la P.S.P. chez vingt-deux myxœdémateux et soixante-quinze Basedow ; ils montrent que le fonctionnement rénal est légèrement moins actif chez l'hypothyroïdien que chez l'hyperthyroïdien, tout en restant dans les limites normales.

L'*albuminurie* est rare dans le myxœdème. On l'a vue cependant survenir à la période terminale. Alonzo a signalé la mort par néphrite de nature inflammatoire ou dégénérative (néphrose).

LES ÉLIMINATIONS EXTRA-RÉNALES DE L'EAU

La peau du myxœdémateux est sèche, ichtyosiforme. La *sudation* est très peu abondante.

La diarrhée est exceptionnelle, la constipation est la règle.

Daniel et Papazian ont calculé l'élimination extra-rénale de l'eau dans l'hypothyroïdie. Ils ont observé un abaissement notable, 50 à 100 gr. en six heures au lieu de 218 à 380 gr. chez les sujets normaux.

LE SANG DU MYXŒDÉMATEUX. L'APPAREIL CIRCULATOIRE

Il existe en général de l'hypotension artérielle (Parisot). Le pouls est ralenti et surtout petit (syndrome microsphymique de Variot). La circulation périphérique est défectueuse, les extrémités sont froides et cyanosées. L'acrocyanose, l'érythrocyanose sus-malléolaire sont fréquentes; l'indice oscilométrique est faible. Le système sympathique est souvent touché.

Le cœur est souvent dilaté; il existe parfois des symptômes d'hyposystolie ou d'asystolie, de l'angine de poitrine ayant cédé au traitement thyroïdien; on a décrit une myocardie thyroïdienne. Le sang est en général anémique; le taux d'hémoglobine est un peu diminué. Mais on a signalé de l'hyperglobulie (Vaucher), mais peut-être s'agissait-il de stase périphérique. Le sang en fluide, très coagulable; la sédimentation des hématies est plus lente.

EFFETS DE L'OPOTHÉRAPIE THYROÏDIENNE

Chez le myxœdémateux soumis au traitement thyroïdien, on constate : une diminution considérable de poids; une disparition de l'œdème, les téguments reprennent leur souplesse; une augmentation de la diurèse (ce fait avait déjà été signalé en 1891 par Fenwick et Napier); en même temps, l'excrétion chlorurée et azotée augmente, l'élimination du bleu de méthylène est accélérée. Les autres symptômes s'améliorent parallèlement.

CHAPITRE II

La maladie de Basedow

La maladie de Basedow ou hyperthyroïdie, se manifeste par des symptômes absolument opposés à ceux du myxœdème : amaigrissement, rareté de l'œdème, polyurie, sueurs...

PERTE DE POIDS

Le basedowien est maigre. Marcel Labbé a insisté récemment sur l'amaigrissement, dont il fait un signe constant et de grande valeur de la maladie de Basedow.

RARETÉ DE L'ŒDÈME

La peau n'est pas infiltrée. Les œdèmes sont rares. S'ils existent, ils sont d'ordre vaso-moteur ou causés par une affection cardio-rénale. Millard a particulièrement étudié les œdèmes basedowiens. On a signalé d'abord des associations de myxœdème et de maladie de Basedow (Thèse de Jacquemet); il est difficile actuellement de classer ces cas, qui ont été rapportés

en grande partie à une époque où le métabolisme basal n'était pas connu ; peut-être s'agit-il d'instabilité thyroïdienne (L. Levi), ou d'hypothyroïdie avec sympathicotonie (M. Labbé), ou réellement d'œdème dysthyroïdien. Il existe enfin dans la maladie de Basedow, des œdèmes d'origine rénale et surtout d'origine cardiaque. L'asystolie basedowienne est bien connue, elle peut s'accompagner d'œdème généralisé avec oligurie ; la thyroïdectomie a pu guérir ces lésions (Gaté). Mais le plus souvent, lorsqu'on parle d'œdème basedowien, on a en vue un œdème fugace, circonscrit à la face, aux paupières ou aux articulations ; il s'agit alors d'un œdème actif, angioneurotique, dont les types les plus connus sont l'œdème de Quincke et l'hydarthrose périodique signalés fréquemment dans la maladie de Basedow.

LES FONCTIONS RÉNALES

La polyurie, modérée, intermittente et irrégulière, est de règle dans l'hyperthyroïdie. Elle est attribuée soit à une action diurétique rénale des produits de déchet du métabolisme azoté qui est accru, soit à une action de l'hormone thyroïdienne sur le sympathique ou la région para-hypophysaire. J. Parisot a rapporté une observation dans laquelle une polyurie de 12 à 15 litres par 24 heures, véritable diabète insipide thyroïdien, cédait à l'usage de l'hémato-éthyoïdine.

L'albuminurie peut exister ; elle est signalée par Sergent et par Collet dans les traités classiques ; elle est toutefois exceptionnelle.

L'élimination uréique est augmentée, par suite de l'accroissement des échanges azotés. Par contre, l'élimination de la créatine est diminuée (Hedrich).

Il en est de même de l'élimination de l'acide urique, ce qui tient, selon Falta, à une décomposition exagérée de cette substance.

Etienne, Richard, Véran et Roesch ont attiré l'attention sur les troubles de l'élimination rénale dans la maladie de Basedow. Ils ont observé, dans quelques cas, une élévation de la constante d'Ambard et une diminution très prononcée de l'indice de sécrétion uréique. Stockes avait signalé des altérations rénales dans la maladie de Basedow. Mais ces lésions anatomiques sont exceptionnelles. L'élévation de la constante d'Ambard est probablement due à une fatigue du rein après une activité exagérée produite par les déchets azotés (Thèse de Petitjean). Sous l'influence du traitement, la constante s'améliore: les troubles n'étant que passagers, l'atteinte rénale est plus fonctionnelle qu'organique.

L'ÉLIMINATION EXTRA-RÉNALE DE L'EAU

La peau est continuellement moite, couverte de sueur, et présente une résistance électrique cinq fois moindre que normalement (signe de Vigouroux). La respiration cutanée est augmentée (Lohr, Baur et Loewe).

La diarrhée est habituelle; elle est abondante, séreuse ou muqueuse, apparaît brusquement le matin, sans cause apparente, et disparaît de même. L'entéro-colite muco-membraneuse

peut exister. Baur et Loewe, Schittenhelm et Eisler ont montré que les selles de l'hyperthyroïdien étaient plus riches en eau que celles de l'individu normal.

Les vomissements sont plus rares, mais ils peuvent exister; ils sont faciles, passagers et sans relation le plus souvent avec l'alimentation.

L'élimination de l'eau par le poumon est augmentée (Du Bois). On peut observer de la sécheresse de la bouche ou des crises de ptyalisme (Carrieu).

LE SANG DU BASEDOWIEN

Comme le myxœdème, l'hyperthyroïdie s'accompagne généralement *d'anémie*: la chlorose thyroïdienne décrite par Capitan et Jenlain se rapportait à des cas de myxœdème aussi bien qu'à des observations de goitre exophtalmique.

La coagulabilité est en général retardée (Kocher), mais la sédimentation globulaire est accrue.

L'APPAREIL CIRCULATOIRE

LE SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF

Le cœur basedowien est trop connu pour qu'il arrête notre attention; la tachycardie continue ou paroxystique, les troubles du rythme peuvent occasionner une véritable asystolie avec œdèmes.

La *pression artérielle* maxima est en général un peu élevée (Gallavardin, Parisot), tandis que la minima est normale ou un peu en hausse. Il y a donc hypertension maxima isolée, avec augmentation légère de la pression différentielle. En réalité, les modifications observées sont fort variables, les résultats publiés sont souvent contradictoires.

La tachycardie, les modifications tensionnelles sont en grande partie causées par une altération, au moins fonctionnelle, du *système sympathique*. L'hypersympathicotomie est très fréquente et est même à l'origine de nombreux signes de la maladie de Basedow, signes qu'on considérait autrefois comme essentiels : exophtalmie, tachycardie, etc... (M. Labbé). Le grand sympathique n'est d'ailleurs pas seul malade, le vague est souvent touché; il y a amphotonie végétative. L'atteinte du système nerveux végétatif et de l'appareil circulatoire explique certains œdèmes dits vaso-moteurs.

CHAPITRE III

Œdèmes avec hypothyroïdie légère Action favorable de l'extrait thyroïdien Observations

Le myxœdème typique est une maladie relativement rare : il est plus fréquent d'observer maintenant des légères hypothyroïdies acquises, surtout chez la femme. Nous avons recueilli un certain nombre d'observations d'œdèmes d'origine vraisemblablement thyroïdienne et guéris par l'opothérapie. Beaucoup de ces observations sont assez anciennes; la plupart sont antérieures à l'usage du métabolisme basal; dans quelques cas, il existe à la fois des signes d'hypothyroïdie et des signes d'hyperthyroïdie, soit qu'il s'agisse d'instabilité thyroïdienne (Léopold Lévi), soit d'hypothyroïdie avec hypersympathicotomie (M. Labbé); toutes n'ont donc pas la même valeur, aussi ferons-nous des groupes distincts. Chacune de ces observations est résumée.

A. OBSERVATIONS AVEC HYPOTHYROÏDIE PROUVÉE PAR L'ABAISSEMENT DU MÉTABOLISME BASAL

OBSERVATION I

MARSCH (*in Mussio-Fournier, Annales de Médecine*, Déc. 1932)

Femme de 37 ans, hypothyroïdienne : aménorrhée, faciès bouffi, peau sèche, langue épaissie, M.B. — 37 %. Œdème des mains et des pieds sans godet; ascite sans circulation collatérale, T.A. 11/8; urée sanguine : 0,59.

Injection intraveineuse de 10 mmgr. de thyroxine; même dose cinq jours après; six jours après, 2 gr. d'extrait thyroïdien. Sous l'influence de ce traitement, les signes d'hypothyroïdie disparaissent, le M.B. passe à -14 , puis à $+2$, les œdèmes disparaissent complètement, les règles reviennent.

OBSERVATION II

GARRETON-SILVA, MENA et REYES (*in Mussio-Fournier, ibid.*)

Femme de 76 ans, myxœdémateuse, M.B. -25% ; œdèmes généralisés, ascite, hydrothorax. Diurèse inférieure à 500c c. Pas de signes de néphrite ni d'insuffisance cardiaque.

Mort. L'autopsie montre l'absence de lésions rénales, mais l'existence de lésions thyroïdiennes.

OBSERVATION III

GATÉ et ROUSSET

Femme de 27 ans; poussées d'œdème cataménial de la face depuis neuf ans; aménorrhée depuis ce temps. L'œdème s'accompagne d'une sensation de brûlure, il s'étend sur les deux joues et le nez; il est dur, ne donne pas de godet; il persiste cinq à six jours. Il existe aussi un léger œdème malléolaire. Le cœur est normal, pas d'albuminurie, pas de signes trophiques de myxœdème. Les différents tests biologiques, notamment le test de Parisot et Richard indiquent une hypothyroïdie avec sympathicotomie. Le M.B. est abaissé de -20% . B.W. positif.

Sous l'influence d'un traitement thyro-ovarien associé au traitement antisymphilitique, l'œdème disparaît.

OBSERVATION IV

APERT et M^{lle} BACH (*Société Médicale des Hôpitaux, Juin 1928*)

Enfant de 3 ans; œdème facial et palpébral très accentué; pas de signes rénaux, pas d'albuminurie.

Le régime lacté ne donne aucune amélioration. On donne alors de la thyroïde à la dose quotidienne de 0 gr. 05 de poudre sèche. En quelques jours, l'œdème disparaît, l'enfant maigrit de 2 kilos. Dès qu'on cesse la thyroïde, l'œdème reparaît et le poids augmente.

Le M.B. a été recherché à deux reprises différentes, alors que l'extrait thyroïdien avait déjà été donné : il était abaissé de — 8, puis de — 11 %.

OBSERVATION V

BOOTHBY (*in Mussio-Fournier, ibid.*)

Femme de 42 ans, myxœdémateuse. Œdème mou des extrémités, traces d'albumine, cylindres granuleux et hématies dans les urines. M.B. — 48 %.

L'extrait thyroïdien améliore le tableau : l'œdème, l'albuminurie, les cylindres, les hématies disparaissent.

OBSERVATION VI

LANGERON (*Gazette des Hôpitaux*, Mai 1931)

D..., femme de 37 ans, six grossesses. Depuis le dernier accouchement, aménorrhée, asthénie. Depuis un mois, œdème de la face, des lèvres, du cou et des mains; bouffissure indolore, fugace et capricieuse, plus marquée le matin que le soir. Rien au cœur ni dans les urines. Pas de goitre. La figure est bouffie, les doigts sont boudinés. T.A. : 12/8. M.B. — 20,66 %.

On donne l'extrait thyroïdien à la dose de 0 gr. 10 par jour; l'œdème cède presque aussitôt, les règles reviennent normales. Le traitement doit être continué, car sans lui les œdèmes réapparaissent immédiatement.

OBSERVATION VII

LANGERON (*Journal de Médecine de Lille*, Mai 1932)

M^{me} X..., 25 ans; depuis trois semaines, œdème persistant de la face du côté gauche, sans douleur, sans phénomène inflammatoire; œdème blanc et mou gardant l'empreinte, un peu de chémosis. Examen viscéral négatif, rien au cœur ni dans les urines. T.A. : 11/6. M.B. — 18 %.

On institue un traitement par l'extrait thyroïdien, et au bout de quelques jours l'œdème disparaît; il a disparu définitivement depuis cinq mois.

B. OBSERVATIONS AVEC SIGNES CLINIQUES D'HYPOTHYROÏDIE

(PAS DE MÉTABOLISME BASAL)

OBSERVATION VIII

HAUSNALTER et GUÉRIN (*Société de Biologie*, Novembre 1895)

Enfant chétif de 6 ans. Signes d'hypothyroïdie : cheveux assez rares, empâtement léger des traits, bouffissure des paupières supérieure et inférieure; au niveau de la face antérieure des jambes, peau épaisse, sèche, squameuse et un peu pigmentée; pas de corps thyroïde perceptible.

On donne chaque jour les deux moitiés fraîches d'un corps thyroïde de mouton, soit en trois semaines vingt et un corps thyroïdes. Huit jours après le début du traitement, la bouffissure et l'état rugueux de la peau diminuent. A la fin du traitement, l'œdème des paupières, l'empâtement des traits avaient disparu complètement; amaigrissement de 1 kilo; avant le traitement, les urines étaient fortement albumineuses; l'albuminurie disparaît sous l'effet de la médication thyroïdienne.

OBSERVATION IX

Léopold LEVI et ROTSCCHILD (*Société de Biologie*, 1906, p. 745)

Jeune fille de 17 ans; frilosité, constipation, somnolence, obésité, apathie, tristesse. Elle a présenté, durant quatre semaines, un œdème de la région naso-génienne, œdème pâle, indolore, un peu élastique, simulant une fluxion dentaire. L'œdème est mobile, variable, change de côté et d'intensité.

La malade est soumise à un traitement thyroïdien; l'œdème ne s'est plus reproduit depuis le début du traitement.

OBSERVATION X

HINZ (*in Mussio-Fournier*)

Homme de 16 ans, crétin. En 1918, œdème généralisé; urines normales, aucun signe de néphrite. Débilité mentale, atrophie thyroïdienne, nanisme, absence de poils.

On donne 0,60 de thyroïde *pro die*. L'œdème guérit très rapidement.

OBSERVATION XI

HINZ (*in Mussio-Fournier*)

Femme de 50 ans, a présenté quatre ans auparavant, après une hystérectomie, le tableau du myxoœdème: chute des cheveux, œdème, asthénie. En 1917, l'alimentation est insuffisante, l'œdème augmente.

Les diurétiques ne produisent aucun effet. On donne de la thyroïde et, en six semaines, les œdèmes disparaissent.

OBSERVATION XII

HINZ (*in Mussio-Fournier*)

Homme de 26 ans; asthénie, chute des cheveux, frilosité, constipation, œdème. En 1918, l'alimentation étant déficiente, l'œdème augmente.

Avec 0,90 de thyroïde, les œdèmes disparaissent.

Ces trois observations de Hinz correspondent à trois cas de « Kriegsœdem », œdème de guerre ou *œdème de famine* (*hungerœdem*). Dans les trois cas, il existe des signes d'hypothyroïdie. L'hypothyroïdie a été incriminée par d'autres auteurs dans la pathogénie de l'œdème par hypo-alimentation. Mac Carrisson a noté, chez des animaux inanitiés ou privés de vitamines, une atrophie de toutes les glandes à sécrétion interne, sauf de l'hypophyse qui était normale, et des surrénales qui étaient hypertrophiées.

OBSERVATION XIII

Homme de 23 ans, présentant des signes d'hypothyroïdie : chute des cheveux, un peu de poils, peau sèche, asthénie; ces signes sont survenus après une thyroïdectomie. Urines normales, souffle systolique apexien, hypertrophie du ventricule gauche. Deux ans après ascite qui a été ponctionnée onze fois. Une laparotomie a été faite : le foie et le péritoine étaient normaux.

On donne de l'extrait thyroïdien : 0,12 *pro die*; quelques semaines après, l'ascite a complètement disparu, les signes d'hypothyroïdie s'atténuent. On interrompt le traitement. L'ascite se reproduit et disparaît avec un nouveau traitement.

OBSERVATION XIV

GARCIA-OTERO et VIDOVITCH (*in Mussio-Fournier*)

Femme de 44 ans; au moment de la ménopause, apparaissent de l'œdème des jambes, du visage et des paupières, des pétéchies et des ecchymoses, des gingivorragies, de l'asthénie, dyspnée d'effort et une céphalée modérée. L'examen montre un œdème mou des paupières, un œdème des membres inférieurs jusqu'au-dessus du genou; le godet est possible. Les pommettes sont cyanotiques, les sourcils rares, la peau est sèche. T.A. : 17,5/10,5. Cœur un peu gros; azotémie : 0.45.

On institue un régime déchloruré, du CaCl_2 , de la théobromine, de l'extrait ovarien. Ces divers traitements ne produisent aucune amélioration. On donne alors de la thyroïde : 0,10 par jour pendant dix jours; l'œdème disparaît à vue d'œil, au point que le troisième jour, il ne persiste qu'un léger œdème des membres inférieurs; les hémorragies cessent également. La diurèse diminue dès qu'on arrête le traitement; elle passe de 400 cc. à 1.500 cc. dès qu'on donne la thyroïde. Finalement, l'œdème et le syndrome hémorragique ont disparu complètement.

OBSERVATION XV

GARCIA-OTERO et VIDOVITCH (*in Mussio-Fournier*)

Femme de 20 ans; visage pâle, face œdémateuse, aspect de pleine lune, œdème et ecchymoses des membres inférieurs, œdème mou du type rénal; oppression, arthralgie, crises de diarrhée, règles irrégulières, abattement, anémie. T. A. : 14,5/7. Gros cœur à la radio. Urines rares et foncées. Syndrome hémorragique.

Le régime hypochloruré, le strophantus, la théobromine augmentent les symptômes. Le CaCl_2 , l'hémostyl, l'ovaire ne produisent aucun effet. On donne alors 0,15 de thyroïde par jour pendant quinze jours, et 0,25 d'ovaire; la diurèse augmente, dépasse deux litres. Les œdèmes et les hémorragies diminuent. Après un mois de traitement, guérison.

OBSERVATION XVI

MUSSIO-FOURNIER (*ibid.*)

Femme de 44 ans; deux ans auparavant, à l'occasion de la ménopause, sont apparus des signes de myxœdème fruste : obésité, faciès bouffi, chute de cheveux, peau sèche. Ascite et œdème mou type rénal aux jambes et aux bras. T.A. : 14/8. Urines peu abondantes (800 cc.), mais sans albumine ni cylindres. Cœur normal. Le liquide d'ascite présente une formule de transsudat.

On donne 0,20 de thyroïde par jour; en quatre semaines. guérison de l'œdème et de l'hypothyroïdie.

OBSERVATION XVII

SAINTON, DOUMER et VÉRAN (*Annales de Médecine*, Déc. 1928)

Femme de 45 ans; dix ans d'aménorrhée après accouchement difficile. De l'œdème apparaît d'abord à la main et au bras gauches, puis se généralise; larges ecchymoses, céphalées, dyspnée, urines rares, denses, renfermant 2 gr. d'albumine par litre. Azotémie : 0,72; au cœur, galop; T.A. : 16/12,5.

La digitale et la théobromine n'ont aucun effet. Spontanément, la malade prend de l'ovaire et un peu de thyroïde; elle éprouve une légère amélioration de la diurèse, de l'œdème et de la dyspnée. Elle entre alors à l'hôpital; elle présente des signes d'hypothyroïdie : peu de poils, peau sèche, cyanosée. On donne 0,20 de thyroïde *pro die*; la diurèse augmente nettement, en deux mois, amaigrissement de 8 kilos; l'œdème, la dyspnée, l'albumine disparaissent, les règles reviennent. Chaque fois que le traitement est interrompu, l'œdème, les signes d'insuffisance cardio-rénale, l'hypothyroïdie reviennent, et le tout cède au traitement thyroïdien.

OBSERVATION XVIII

PAGNIEZ et ROUQUES (*Société Méd. des Hôpitaux*, Février 1928)

Femme de 32 ans; œdème dur et un peu douloureux des extrémités. Aux membres supérieurs, l'œdème remonte jusqu'à la moitié de l'avant-bras, tuméfié toute la main, surtout la partie dorsale. Les doigts sont boudinés et fixés en demi-flexion par cette infiltration dure. La main est froide, sèche, cyanosée. Aux membres inférieurs, l'œdème remonte jusqu'au tiers supérieur du mollet; le pied est immobile, à demi ankylosé à angle droit, froid et cyanosé; il présente un aspect éléphantiasique.

L'œdème est très dur; seule une forte pression peut déterminer un godet; il est un peu douloureux, surtout spontanément. Cet œdème est apparu insidieusement six semaines auparavant; il était dur dès le début; il a commencé à la région rétro-malléolaire et sur le dos de la main. La malade est bien réglée. Rien au cœur ni aux reins; tachycardie à 120, ne se calmant pas par le repos.

On donne de l'extrait thyroïdien : 0,05 *per os* au début; les résultats sont surprenants, les extrémités sont moins sèches, la cyanose et l'algidité disparaissent, l'œdème régresse de haut en bas. En quelques semaines, les téguments sont redevenus souples, mais le traitement a dû être continué pendant des mois, à la dose de 0,15 à 0,20 *pro die*, pour obtenir un résultat satisfaisant. Une interruption prolongée de traitement a amené une reprise de l'œdème. Il n'y a jamais eu de phénomènes d'intolérance, le pouls est devenu à 80; actuellement, la guérison persiste sans traitement.

OBSERVATION XIX

VAUCHIER (*Société Médicale des Hôpitaux*, Juin 1928)

Homme de 39 ans. L'affection a commencé par des douleurs du genou et de la plante des pieds. En même temps est apparue une raideur très prononcée. Le poignet et le coude sont atteints par la douleur et la raideur, la peau perd sa souplesse et devient tendue.

Le sujet est légèrement obèse. La peau des membres supérieurs jusqu'au tiers inférieur de l'avant-bras, celle des pieds jusqu'au tiers inférieur de la jambe est tendue et a perdu sa souplesse; elle n'est pas nettement œdématisée, mais infiltrée et légèrement violacée. Les mouvements articulaires sont limités. Par ailleurs, l'examen est négatif, cheveux et ongles normaux; polyglobulie.

On institue un régime hypoazoté, des bains chauds et un traitement thyro-hypophysaire (0,10 de thyroïde par jour). Treize jours après, amélioration nette, la peau est plus souple, les douleurs moins intenses, les mouvements plus faciles. La polyglobulie n'a pas cédé. Un traitement opothérapique plus intense est institué, la peau redevient presque normale.

OBSERVATION XX

BETETTERVIDE et HERRERA (*Arch. argent. d. enf. d. ap. dig.*, Mars 1932)

Jeune fille de 28 ans, hypothyroïdienne avérée, chez laquelle s'installe une ascite libre abondante; pas de B.K. dans le liquide, inoculation au cobaye négative.

En l'absence de tout autre traitement, on fait une cure de thyroxine, puis de thyroïde; la diurèse augmente, l'œpanchement se résorbe, l'amélioration cesse dès qu'on arrête le traitement.

OBSERVATION XXI

APERT (*Monde Médical*, Mai 1913)

Femme de 52 ans; depuis la ménopause: apathie, somnolence, indifférence. Œdème du corps et surtout de la face, un peu d'albuminurie. Œdème dur, ferme, élastique. La peau est froide, pâle, sèche.

Le régime lacté, la digitale, le strophantus ne donnent rien: l'œdème s'exagère même. On donne trois gouttes de teinture d'iode et 0,10 de thyroïde chaque matin; l'œdème disparaît rapidement, les règles reviennent.

OBSERVATION XXII

MINET et LANIEZ (*Nord Médical*, 1932)

Femme de 47 ans; hémorragie sous-conjonctivale, dyspnée, affaiblissement général, douleurs lombaires. Apparition d'anasarque, galop T.A. 18/10, pas d'albuminurie; azotémie : 0,30; la peau a l'aspect de celle des myxœdèmes. M.B. — 8,4 %.

Le régime déchloruré et les diurétiques ne donnent aucune amélioration. On institue un traitement par la thyroïde injectable; au bout de sept mois de traitement, et après l'injection de 150 ampoules de thyroïde, l'œdème a disparu, le poids a baissé de 11 kilos, le M.B. est à + 1,3.

C. ŒDÈMES THYROÏDIENS

PAS DE MÉTABOLISME BASAL OU M.B. NORMAL

LES SIGNES RAPPELLENT A LA FOIS L'HYPOTHYROÏDIE
ET L'HYPERTHYROÏDIE

Dans la plupart des observations de ce troisième groupe, le métabolisme basal n'a pas été fait. Il est donc très difficile de dire dans quel sens la glande thyroïde est altérée. Autrefois, on décrivait l'association de myxœdème à la maladie de Basedow (Jacquemet); Léopold Levi parle d'instabilité thyroïdienne; pour Marcel Labbé, qui attache une importance considérable au métabolisme basal, les signes d'hyperthyroïdie observés sont en réalité des signes d'hypersympathicotomie.

En tout cas, dans la plupart des observations que nous allons résumer, l'œdème a cédé au traitement thyroïdien.

OBSERVATION XXIII

Léopold LEVI et ROTSCILD (*Physio-pathologie du corps thyroïde et des autres glandes endocrines*. 1 vol., Doin, 1911)

Femme de 42 ans, présente un Basedow typique avec troubles vaso-moteurs (acrocyanose, livido, état syneopal); petite taille; canitie à 20 ans; le système pileux est peu développé, les règles sont absentes; frilosité, engelures, mauvaise dentition. Au début de la maladie est survenu un œdème des cuisses et des jambes; cet œdème a disparu, puis est revcnu. La malade présente actuellement une infiltration du visage et des membres inférieurs; le gonflement est dur, lardacé, ligneux et ne prend pas le godet.

OBSERVATION XXIV

Léopold LEVI et ROTSCILD (*ibidd.*)

Femme de 48 ans, maladie de Raynaud; palpitations, exophtalmie, corps thyroïde hypertrophié à droite. Constipation. Œdème passager de la face avec érythème, œdème actif.

Amélioration par le traitement thyroïdien.

OBSERVATION XXV

Léopold LEVI et ROTSCILD (*ibidd.*)

Femme mal réglée, gonflement du cou au moment des règles; œdème angioneurotique des mains, sans albuminurie en rapport avec l'émotion et la menstruation; frilosité, migraine, fatigue.

On donne thyroïde à la dose de 0,025 tous les deux jours; disparition de l'œdème.

OBSERVATION XXVI

JACQUEMET (*Thèse Montpellier, 1900*)

Femme de 40 ans; exophtalmie avec signes oculaires, tachycardie, pouls instable, tremblement. Hydarthrose du genou, œdème des membres se laissant déprimer, mais pas de godet net; peau sèche, main presque succulente, léger œdème de la face; lenteur des mouvements, de la parole et de l'intelligence; atrophie du corps thyroïde.

On donne des tablettes de thyroïde à 0,25 par jour; des signes d'intolérance surviennent; on interrompt pour reprendre ensuite; la diurèse augmente, l'urée et les chlorures urinaires augmentent, l'œdème diminue.

OBSERVATION XXVII

ETIENNE (*in Thèse Petitjean, Nancy 1925*)

Maladie de Basedow; téguments pâles, blafards, œdémateux, sur tout au niveau de la face, du cou et du creux sus-claviculaire. Cheveux abondants mais secs et cassants, ongles fragiles et striés. Urines abondantes et pâles; K. = 0,138; débit uréique en 24 heures : 16 gr. 54; azotémie : 0,526; signe de la thyroïde : ralentissement du pouls de 30 pulsations.

Pendant douze jours, injection quotidienne de 0,50 d'extrait thyroïdien Carrion; grosse amélioration, pas de perte de poids, ralentissement du pouls; K. = 0,041; azotémie : 0,358; concentration uréique par litre : 22,65. On donne alors *per os* 0,10 d'extrait thyroïdien pendant dix jours, arrêt de cinq jours, reprise de dix jours; pas de signe d'intolérance, fonte des œdèmes, baisse de poids de 1.700 gr. K. = 0,108; azotémie : 0,57; débit uréique par 24 heures : 40.68.

Le traitement est arrêté, mais au bout de quelques mois, apparaissent des signes d'hypothyroïdie : augmentation de poids, frilosité, perte de cheveux, oligoménorrhée; un œdème mucoïde distend les joues, les paupières, le cou, le creux sus-claviculaire, les bras, les épaules; le test de la thyroïde donne une augmentation du pouls.

OBSERVATION XXVIII

LANGERON (*Journal de Médecine de Lille*, Mai 1932)

P.... Hélène (1931, F1, 77), 26 ans; deux enfants, deux pertes, règles irrégulières; œdèmes fugaces intéressant la face et les membres inférieurs; il s'agit d'une infiltration assez dure des téguments, indolore et donnant à la figure un aspect bouffi; rien au cœur ni dans les urines; T.A. 13/7; pas de goitre ni de signe d'hyperthyroïdie; M.B. + 7 %.

On donne la solution de Lugol, la bouffissure de la face disparaît.

D. CARACTÈRES DES ŒDÈMES THYROÏDIENS

Les œdèmes d'origine thyroïdienne diffèrent des œdèmes cardiaques et rénaux par certains caractères de siège, de consistance, d'évolution qu'il est utile de connaître.

1° *Leur siège.* — L'œdème thyroïdien peut être généralisé, l'anasarque avec épanchement dans les séreuses est signalée dans plusieurs de nos observations. Ordinairement cependant, il est localisé, il prédomine nettement à la face et aux membres inférieurs; il commence par les paupières, la région rétro-malléolaire, le dos de la main; *il ne suit pas les lois de la pesanteur.*

Son siège est très variable; il a pour particularité d'apparaître en des endroits où l'on observe rarement de l'œdème: région naso-génienne, cou, creux sus-claviculaire, etc... Dans quelques cas, il s'agit d'ascite isolée.

2° *Consistance*. — L'œdème thyroïdien, le plus souvent, est *dur, élastique*, ne garde pas l'empreinte du doigt. Dans quelques cas cependant, on a observé un œdème mou du type rénal, peut-être s'agit-il d'un stade de début (Girard) ; il est vraisemblable aussi que plusieurs de nos observations ont trait à des œdèmes plutôt vaso-moteurs que véritablement thyroïdiens. Dans un cas (Obs. XIX, Vaucher), il ne s'agit pas d'un véritable œdème, mais d'un manque de souplesse, d'une infiltration conjonctive des téguments. On peut, en lisant les observations que nous avons citées, trouver toutes les transitions entre l'œdème mou et l'état « pachydermique » propre ou myxœdémateux.

3° En général, surtout dans les cas où il est récent, l'œdème thyroïdien est *mobile, fugace* ; il varie d'un jour à l'autre, est parfois plus marqué le matin que le soir, apparaît à l'occasion d'une émotion, ou au moment de la menstruation ; il va d'un côté de la face à l'autre ; certains de ces caractères le rapprochent de l'œdème angioneurotique.

Il est *indolore* ; cependant, dans une observation (Observation XVIII, Pagniez et Rouques), il occasionnait des douleurs spontanées.

4° *Il n'existe*, le plus souvent, *aucun signe de défaillance cardiaque, aucun signe de néphrite*. Les urines sont normales, mais peu abondantes. Le cœur est normal, la tension artérielle est plutôt faible.

Cependant, l'albuminurie et l'hyperazotémie peuvent exister ; peut-être sont-elles d'origine extra-rénale ou traduisent-elles une défaillance purement fonctionnelle des reins, une sorte de « néphrose ». On a signalé également, et quelques-unes de nos observations en font foi, un gros ventricule gauche, du

galop, de l'hypertension artérielle. Léopold Levi avait insisté sur ces signes qui peuvent rappeler le brightisme : anémie, anorexie, somnolence, oligurie, albuminurie, cylindrurie, céphalée, mouches volantes, faciès bouffi, épistaxis, hypertension de la femme à la ménopause ; la rétention de chlorures peut même exister. Mussio-Fournier a bien décrit *la forme pseudo-néphrétique de l'insuffisance thyroïdienne* ; l'observation de Sainton, Doumer et Véran (Obs. XVII) en est un bel exemple. Etienne a signalé aussi les troubles rénaux dans le myxœdème : élévation de la constante d'Ambard, diminution de l'indice de sécrétion uréique, cylindrurie.

Le peu d'intensité de l'albuminurie, l'absence de cylindres granuleux, les faibles modifications tensionnelles, la coexistence de signes d'hypothyroïdie, l'échec du traitement toni-cardiaque et diurétique habituel sont autant de signes qui mettront sur la voie du diagnostic et permettront de recourir à l'opothérapie thyroïdienne dont l'action sera rapide.

Il est vraisemblable que ces troubles cardiaques et rénaux sont sous la dépendance des grands désordres métaboliques qui accompagnent toute hypothyroïdie. Les bienfaits de la médication thyroïdienne sur ces troubles ont été à l'origine de l'emploi de l'extrait thyroïdien comme diurétique dans les affections rénales et cardiaques, même ne s'accompagnant pas de symptomatologie endocrinienne.

5° *Il existe en général des signes d'hypothyroïdie.*

Nous ne ferons que citer les principaux signes mentionnés dans les observations : peau sèche, absence ou rareté des poils, chute des cheveux, frilosité, constipation, obésité, troubles menstruels, etc...

Quant au métabolisme basal, il est souvent abaissé; mais en cas d'œdèmes étendus, il faut un abaissement assez net pour qu'on puisse lui attribuer une certaine valeur. L'œdème, en effet, augmente le poids de l'individu et est une cause d'erreur.

6° *La thérapeutique diététique et diurétique habituelle est inefficace*

La diète, le régime lacté, le régime hypochloruré et hypoazoté, la réduction des liquides n'exercent aucune influence favorable sur l'œdème. La digitale, le stophantus, la théobromine, le chlorure de calcium ne produisent qu'une amélioration légère, passagère et d'ailleurs très inconstante.

7° *Les extraits thyroïdiens, au contraire, ont une action spécifique.*

L'action de l'opothérapie thyroïdienne est en général rapide. La diurèse augmente considérablement dès les premiers jours, les œdèmes disparaissent; au bout de quelques semaines, rarement quelques mois, la guérison est complète. Souvent la médication thyroïdienne doit être continuée; dès qu'on la cesse, l'œdème réapparaît. Au bout de quelque temps cependant, beaucoup d'auteurs signalent la guérison définitive. Il nous semble pourtant préférable de continuer l'opothérapie à intervalles plus ou moins éloignés. La dose employée est très variable selon l'âge et le degré de l'hypothyroïdie; dans les myxœdèmes assez marqués, il faut employer des doses de 0,30 à 0,40 *pro die* pendant dix jours, avec repos de cinq ou dix jours.

CHAPITRE IV

La question de la néphrose lipoïdique

DÉFINITION. RAPPEL CLINIQUE

En 1905, Friedrich Müller opposait anatomiquement la néphrose à la néphrite ; la néphrite est due à une lésion inflammatoire du rein, la néphrose à une lésion dégénérative. Volhard et Fahr ajoutent à ces deux types, un troisième : la sclérose rénale d'origine vasculaire, par lésion dégénérative des vaisseaux, tandis que dans la néphrose, les lésions dégénératives portent sur les tubes du rein. Les mêmes auteurs distinguent, parmi les néphroses, différentes formes : l'albuminurie fébrile, la néphrose nérotique (intoxication par le sublimé), la néphrose graisseuse (diabète), la néphrose lipoïdique et la néphrose amyloïde.

La néphrose lipoïdique a surtout été décrite par Munk et par Epstein. Elle est caractérisée cliniquement et biologiquement par des œdèmes du type rénal souvent généralisés, une albuminurie massive, une hypoprotéïnémie avec inversion du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$, une hyperlipidémie avec hypercholestéri-

némie, la présence de corps biréfringents dans l'urine (Munk), l'absence presque constante de signes de rétention chlorée et azotée, de signes vasculaires et de rétinite, la rareté des cylindres granuleux. Anatomiquement, les reins sont le siège d'une surcharge lipœidique importante.

PATHOGÉNIE

La pathogénie de la néphrose lipœidique est loin d'être élucidée; elle est encore actuellement le sujet de discussions entre différents auteurs. Pour les uns, le trouble est avant tout humoral, pour les autres il est surtout rénal.

1) *Théorie humorale*

La néphrose lipœidique est essentiellement une perturbation du métabolisme des lipides et du métabolisme des protides. C'est un véritable « diabète albumineux » (Epstein), « diabète lipidoprotidique » (Löwenthal). La lésion rénale est secondaire à ces troubles humoraux. La cause de l'œdème est d'ailleurs discutée : diminution de la pression osmotique des protéines (Govaerts), acidité tissulaire (Fisher), élévation du coefficient lipocytyque (Mayer et Schaeffer).

Pour Munk, la néphrose lipœidique est liée à des modifications de l'ensemble des colloïdes organiques : les sols sont transformés en gels; l'euglobuline et la cholestérine exclues de la

phase colloïdale normale sont éliminées par les reins ; la pression d'imbibition des colloïdes organiques est augmentée, le transport de l'eau dans les tissus en souffre, d'où la formation d'œdèmes ; la lésions rénales sont dues à l'élimination importante des protéines et des lipoïdes.

Mais quelle est la cause de ces perturbations humorales ? La plupart des auteurs accusent les glandes endocrines, et tout spécialement la glande *thyroïde* (Epstein), quelquefois l'insuffisance hépatique (Grossman, Mouriquand) ou l'insuffisance sur-rénale (Ferrata et Knauer).

II) *Théorie rénale*

Pour beaucoup d'auteurs français, et principalement pour Marcel Labbé, Achard, la néphrose est une maladie principalement rénale. Bien souvent il existe une *néphrite associée*, néphrite aiguë ou chronique, chlorurémique ou azotémique. La néphrite semble même être l'élément primordial du syndrome, auquel peut s'ajouter ou non l'infiltration lipoïdique. Christian soutient les mêmes idées ; selon lui, la lésion glomérulaire existe toujours ; si on n'a décrit dans la néphrose que des lésions dégénératives, c'est que chez tous les malades autopsiés, la mort étant survenue assez tôt à la suite d'une affection inter-curren-te, la lésion glomérulaire était encore très légère.

Les modifications humorales considérées comme caractéristiques de la néphrose ne sont pas pathognomoniques ; l'hypo-protéinémie et l'inversion du rapport — $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ — ont été obser-

vées dans les néphrites hydropigènes banales, dans les cirrhoses hépatiques, voire dans les suppurations prolongées sans signe d'amylose; quant à l'hypercholestérolhémie, elle est trop fréquente pour qu'on puisse lui attribuer une valeur importante, la lipémie a été décrite dans le diabète, dans la maladie de Nieman-Pick, dans la pancréatite hémorragique.

III) *Théorie mixte*

Wahl, dans sa thèse, admet que la néphrose lipoïdique est surtout une maladie humorale, mais il considère que le terme de néphrose a été cause de beaucoup de discussions et d'erreurs. Il propose l'expression d' « *œdème avec déséquilibre lipido-protidique* » *syndrome* qu'on peut rencontrer 1° dans la néphrose lipoïdique, 2° dans les néphrites chroniques, 3° dans la maladie amyloïde.

Une même cause peut produire des lésions à la fois rénales et humérales, peut altérer les glandes à sécrétion interne en même temps que les glandes exocrines : syndrome endo-exocrine de Pende.

Rôle de la glande thyroïde dans la néphrose lipoïdique

Epstein et son école attribuent la néphrose lipoïdique à une insuffisance thyroïdienne; à l'appui de cette thèse, les arguments ne manquent pas, nous les énumérerons plus loin. Epstein distingue bien cependant le myxœdème de la néphrose : le myxœdème est une « *actual* » hypothyroïdie, la néphrose une

« relative » hypothyroïdie; il n'existe pas dans la néphrose des modifications pathologiques de la glande thyroïde, mais « son activité, bien que normale ou même augmentée, ne suffit pas à lutter contre les troubles du métabolisme. »

La question est très discutée; les partisans de la théorie thyroïdienne sont assez peu nombreux en France; Maranon, qui a particulièrement étudié ce sujet, donne les arguments pour et contre la théorie thyroïdienne.

1° *Pour l'insuffisance thyroïdienne :*

a) Dans la néphrose lipoïdique, on trouve quelquefois des *signes d'hypothyroïdie*. Eppinger et Davidson, Epstein ont signalé l'association avec le myxœdème chez l'enfant. Davidson a décrit de la sécheresse de la peau, la lenteur d'idéation, les règles peu abondantes et irrégulières. Ferrata note l'obésité légère, la sécheresse de la peau, l'asthénie, les altérations du système pileux, parfois l'exophtalmie et la lenteur du pouls. Epstein a observé des cas de véritable néphrose à la suite d'irradiation exagérée de la glande thyroïde.

b) *Le métabolisme basal est presque toujours abaissé* (Epstein, Mac Clendon, etc.). Epstein a trouvé un abaissement d'environ 18 % de moyenne.

c) *L'opothérapie thyroïdienne améliore nettement et souvent guérit la néphrose lipoïdique*. Les observations sont très nombreuses; citons seulement celles de Ribadeau-Dumas et Levy; Liu Shih Shao; Chabanier, Lebert et Lobo-Onell; Mac Clendon; Bennett, David et Dodds, etc. Epstein emploie des doses considérables : 1 gr., 1 gr. 50 et jusqu'à 2 gr. d'extrait thyroïdien par jour et *per os*; il a fait des injections intra-veineuses de 10 mmgr. de thyroxine tous les quatre ou cinq jours. Chabanier, Lebert et Lobo-Onell ont aussi employé des

doses importantes, jusqu'à 2 gr. *pro die*. Le plus souvent, en quelques jours, l'œdème diminue, l'albuminurie tend à disparaître; généralement, en un mois, un mois et demi, la guérison complète est obtenue.

d) *Les doses considérables d'extrait thyroïdien employées sont presque toujours remarquablement supportées*, ce qui constitue un excellent argument en faveur de l'insuffisance thyroïdienne.

e) Sous l'influence du traitement, on assiste non seulement à une amélioration clinique nette, mais aussi, bien que plus lentement, à une *amélioration du syndrome biologique* : les protéines sanguines augmentent, le rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{sérine}}$ se relève, atteint et dépasse l'unité, la cholestérinémie et la lipémie diminuent (Chabanier, Lebert et Lobo-Onell; Achard, Grigaut et Codounis).

f) On a noté, dans quelques cas où l'autopsie a pu être pratiquée, *des lésions histologiques du corps thyroïde*. Wahl, dans sa thèse, signale trois cas où on a décelé des signes d'hypo-fonctionnement de la glande : lobules atrophiés, présence de tissu conjonctif scléreux, épithélium glandulaire aplati, colloïde dense.

g) Expérimentalement, *par l'extirpation de la glande thyroïde, on a pu reproduire certains signes de néphrose*. Chez les animaux éthyroïdés, on a trouvé des altérations des reins avec petite albuminurie.

h) *L'hypercholestérinémie a été observée chez le myxœdémateux* (Epstein), chez les animaux éthyroïdés (Jimenez Diaz, Bing et Hecksher). Chez l'homme, la thyroxine diminue l'hypercholestérinémie (Max Levy, Guy Laroche).

i) Læper, Lesure et Tonnet ont décrit au corps thyroïde, *une fonction protéocrasique*. Ils ont observé une diminution des protéines, avec abaissement marqué de la sérine chez les animaux éthyroïdés; sous l'effet de l'hyperthyroïdisation expérimentale, ces chiffres reviennent à la normale, et la sérine augmente considérablement. Nous reviendrons sur ces faits dans un chapitre ultérieur.

j) Dans les cas où le traitement thyroïdien est inefficace, c'est qu'il ne s'agit pas de véritable néphrose, ou bien l'opothérapie a été commencée trop tard, alors que les lésions étaient trop avancées, ou bien que les doses ne convenaient pas : « *Inadequate amounts* » (Mac Clendon).

2° Contre l'insuffisance thyroïdienne :

a) *Les signes d'hypothyroïdie sont très rares*. Nous avons en effet colligé de nombreuses observations, et trouvé rarement des signes d'insuffisance thyroïdienne.

b) *Le métabolisme basal* est réellement souvent abaissé, mais sa mesure n'a aucune valeur en présence d'œdème. L'œdème augmente beaucoup le poids du sujet, et le facteur poids intervient dans la formule que l'on emploie pour évaluer le M.B.

c) Les bienfaits de l'opothérapie constituent un sérieux argument, mais encore insuffisant. L'efficacité d'une opothérapie déterminée ne permet pas d'attribuer la maladie à la lésion de la glande correspondante. En particulier, l'extrait thyroïdien a certainement des propriétés diurétiques; il a été employé avec succès dans les néphrites; la néphrite n'est pas pour cela due à une influence thyroïdienne. Dans la néphrose, l'extrait thyroïdien agit comme diurétique et peut-être comme mordant vis-à-vis d'autres médicaments (Léopold Levi, Maranon, Langeron).

L'opothérapie thyroïdienne n'agit d'ailleurs pas toujours.

A côté des observations publiées où l'on a noté ses bienfaits, on peut en citer bon nombre d'autres où l'on a obtenu un échec complet : Marcel Labbé, Wahl, Murphy et Warfield, Davidson, Vedel, Vidal et Fayot, Faure-Beaulieu et Azema, Guillaumin, Langeron, etc...

d) Dans certains cas, *on a observé des signes d'intolérance* et on a interrompu l'administration de thyroïde. Dans une observation de Bezançon, Wahl et Guillaumin, des signes d'hyperthyroïdie sont survenus avec la dose journalière de 0,15 d'extrait; dans une observation de Wahl, avec 0,40; Ribadeau-Dumas, Max Levy et Chabrun ont observé aussi quelques troubles.

D'ailleurs, la remarquable tolérance signalée dans la plupart des observations n'est pas fatalement en faveur de la théorie de l'insuffisance thyroïdienne. Platt l'attribue à la neutralisation de l'extrait thyroïdien par l'hypercholestérimie.

e) L'amélioration du syndrome biologique n'est pas constante; elle est toujours postérieure à l'amélioration clinique dont elle n'est vraisemblablement que la conséquence; elle indique une heureuse évolution de la maladie, mais cette évolution n'est pas forcément due à l'emploi de l'opothérapie thyroïdienne.

f) Les lésions thyroïdiennes observées à l'autopsie sont tout à fait exceptionnelles. Lowenthal, dans cinq cas, n'a décelé aucune altération de la glande.

g) *Les arguments expérimentaux* ont peu de valeur. Les altérations rénales après thyroïdectomie sont banales et n'ont rien qui rappelle celles de la néphrose; celle-ci n'a guère été

signalée après thyroïdectomie. Pennati a pratiqué la thyroïdectomie subtotale chez le lapin; en même temps qu'apparaissaient les signes d'athyroïdie, trois mois après l'opération, il n'a observé aucun signe de néphrose, pas d'albuminurie, pas de corps biréfringents. Les modifications de la cholestérinémie et de la lipémie s'observent bien dans les affections thyroïdiennes, mais on les rencontre dans bien d'autres maladies qui n'ont aucun rapport avec la glande thyroïde. La fonction protéocrasique du corps thyroïde décrite par Lœper, Lesure et Tonnet n'a pas été confirmée par beaucoup d'autres auteurs. Nous reviendrons d'ailleurs plus loin sur cette question.

CONCLUSIONS

La question de la néphrose lipoïdique est loin d'être résolue. Les travaux les plus récents ont tendance à la considérer plutôt comme un syndrome à la fois clinique et humoral, le syndrome d'œdème avec déséquilibre lipido-protidique de Wahl. Il est possible qu'il existe une néphrose lipoïdique-maladie, mais à côté de celle-ci, il existerait certainement un syndrome néphrose qui peut être causé par différents facteurs, les suppurations prolongées, l'hypo-alimentation, et qui pourrait être un *stade* dans l'évolution d'une néphrite chronique.

La théorie thyroïdienne n'est pas prouvée. L'insuffisance thyroïdienne est peut-être une des multiples causes de la néphrose, ou la seule cause de la vraie néphrose, de la néphrose-

maladie... Peut-être celle-ci s'accompagne-t-elle d'une légère hypothyroïdie, d'une déficience d'une fonction thyroïdienne, d'une fonction spéciale chargée de régulariser le métabolisme de l'eau, ou d'utiliser les protides?

En tout cas, le diagnostic de néphrose lipoïdique posé, il nous semble qu'on ne doive pas hésiter à employer d'une *façon précoce*, des doses *fortes et prolongées* d'extrait thyroïdien, ce traitement étant combiné à un régime hypochloruré et hyperazoté.

CHAPITRE V

Emploi de l'extrait thyroïdien dans les néphrites et les cardiopathies et, d'une façon générale, dans les œdèmes non thyroïdiens

A. DANS LES NÉPHRITES

Historique. — Heinsheimer, le premier, en 1895, recommande l'extrait thyroïdien dans le traitement des œdèmes.

Deux ans après, Diebella et Illyes, Illyes et Alison emploient avec succès l'extrait thyroïdien dans les néphrites œdémateuses; ils notèrent l'augmentation de la diurèse et de l'élimination azotée, la diminution de l'albuminurie, la résorption des œdèmes.

En 1912, Percy traita trente-cinq malades atteints de néphrite; il employa des doses de 1 gr. et 2 gr. d'extrait thyroïdien par jour. Dans tous les cas il obtint une amélioration ou une guérison complète; il observa une augmentation de la diurèse et des éliminations urinaires, une disparition de l'albumine et des cylindres, une diminution de la pression artérielle, une amélioration des phénomènes généraux.

Thévenot, en 1913, emploie dans le traitement de quatre néphrites, non les extraits thyroïdiens qu'il croit trop toxiques, mais la thyrattoxine, extrait délipodé; il observe les mêmes

effets que les auteurs précédents, sauf cependant la diminution de l'albuminurie.

Un travail important en 1917 sur cette question, est la monographie d'Eppinger : *Zur Pathologie und Therapie des Menschlichen Edems*; l'auteur a employé l'extrait thyroïdien à des doses croissantes allant jusqu'à 1,80 par jour dans de nombreux cas de néphrite. De plus, il a expérimenté sur l'animal; il croit à une action tissulaire de l'extrait thyroïdien, à une mobilisation d'eau des tissus vers le sang.

Les observation se multiplient; citons en France les noms de Charrin, Hallion, Grasset, Léopold Levi et Rothschild; à l'étranger ceux de Wolhard et Pribam, Koranyi et Molnar, Murray, Marchiafa et Bignami, Ercolani, Dominico Campanaci, etc...

Ces travaux sont cités et analysés dans les articles de Gouget, Ravina, Fiessinger et Leboucher, Maranon, Mussio-Fournier, Mattei et Guérin.

Les thèses de Gautier et de Guérin furent consacrées à l'emploi de l'opothérapie thyroïdienne dans les hydropisies et dans les néphrites chroniques. Guérin étudie avec soin huit observations de néphrite chronique; il emploie l'extrait thyroïdien tantôt par voie buccale, tantôt par voie hypodermique; il pratique chaque fois de nombreuses épreuves rénales.

OBSERVATIONS

Nous allons citer ici et résumer de nombreuses observations de « néphrite » traitées par l'extrait thyroïdien. En réalité, beaucoup de ces observations sont fort anciennes et datent

d'une époque où les recherches de laboratoire étaient presque inexistantes ; aussi, il est probable que quelques-unes de ces observations étaient soit des néphroses lipoidiques, soit des œdèmes proprement thyroïdiens.

OBSERVATION XXIX

PERCY (*Journal of the Med. Ass.*, Nov. 1912)

Homme de 48 ans ; céphalée, dyspnée, troubles visuels, gros cœur : albuminurie : 4 gr. ; cylindres hyalins et granuleux ; hypochlorurie ; tension max. : 19 ; goitre hystique sans signe d'hyperthyroïdie.

I.K. et trinitrine ne produisent aucune amélioration. On donne 1 gr. d'extrait thyroïdien par jour en quatre doses ; l'albuminurie, les cylindres disparaissent ; la pointe bat dans le cinquième espace au lieu du sixième ; le goitre diminue. Tension max. : 17. L'amélioration se poursuit ; deux ans après, le sujet est toujours bien portant.

OBSERVATION XXX

PERCY (*Ibid.*)

Femme de 37 ans ; vomissements, céphalée, pollakiurie, amaigrissement et affaiblissement progressif. T. max. : 18 ; diurèse : 1 litre : D.U. : 1.000 ; 1,25 d'albuminurie ; azotémie : 0,20. Après une opération, les troubles augmentent : T.A. : 21/16,5 ; 6 gr. d'albuminurie ; cylindres granuleux et leucocytes.

On institue un traitement thyroïdien : 1 gr. 50 en six tablettes par vingt-quatre heures ; trois jours après, coma intermittent, incontinence des sphincters, œdème modéré. On donne 2 gr. d'extrait thyroïdien en solution par voie nasale ; le subcoma persiste durant une semaine, puis l'albuminurie tombe progressivement, en moins d'un mois elle est de 0,50 ; l'amélioration est générale, la céphalée disparaît, la rétinite constatée au début de la maladie a disparu. T. max. : 13.

OBSERVATION XXXI

THEVENOT (*Progrès Médical*, Mai 1913).

Homme; depuis quelques années, poussées d'œdème avec albuminurie, ascite, hydrothorax. T.A. max. : 20 ; mauvaise perméabilité rénale, grosse albuminurie.

Sous l'influence de deux comprimés de 2 cg. 5 de thyrattoxine par jour, les œdèmes diminuent considérablement, la diurèse et l'excrétion chlorurée augmentent. T.A. max :17; albuminurie stationnaire.

OBSERVATION XXXII

THEVENOT (*Ibid.*)

Femme; œdème avec albuminurie (6 gr. 6); T.A. : 16; pas de cylindres.

On donne thyrattoxine; l'œdème augmente d'abord, puis diminue, alors que la diurèse augmente; l'albuminurie reste stationnaire, la perméabilité rénale s'est améliorée.

OBSERVATION XXXIII

THEVENOT (*Ibid.*)

22 ans; tuberculose pulmonaire. Œdème et polyurie. On donne la thyrattoxine; peu de résultats; légère diminution des œdèmes; la diurèse diminue; l'excrétion chlorurée est inchangée.

OBSERVATION XXXIV

THEVENOT (*Ibid.*)

60 ans; néphrite, céphalée.

Sous l'effet de la thyrattoxine, la céphalée et l'anorexie disparaissent, la T.A. max. passe de 21 à 18, la diurèse augmente, les chlorures urinaires augmentent, l'albuminurie ne change pas. Mort d'urémie.

OBSERVATION XXXV

CAMPANACCI (*Wien Klin. Woch.*, Mars 1924)

Enfant de 3 ans; œdème généralisé, ascite.

On donne 0,05 d'extrait thyroïdien pendant dix jours; la diurèse passe de 100 à 800 cc., le taux des chlorures urinaires passe de 0,40 à 6 gr. 50, le poids de 16 kilos à 11 kilos, l'albuminurie disparaît.

OBSERVATION XXXVI

CAMPANACCI (*Ibid.*)

Femme de 48 ans; albuminurie de 35 gr., avec œdèmes énormes, rebelles au régime et au traitement.

Après trois semaines de 0,30 d'extrait thyroïdien par jour, la diurèse s'accroît, le poids passe de 90 à 55 kilos. Trois mois plus tard, guérison complète.

OBSERVATION XXXVII

CAMPANACCI (*Ibid.*)

18 ans; néphrite à frigore; anasarque.

Extrait thyroïdien de 0 gr. 3 à 1 gr. 50 par jour. En dix jours, la diurèse passe de 500 gr. à 3 litres, le poids diminue de 10 kilos, l'albuminurie passe de 40 à 5 gr.; guérison complète en moins de trois mois.

OBSERVATION XXXVIII

AUGUSTE et MARTIN (*in Thèse Gauthier*, Lille, 1926)

Homme de 39 ans; signes de brightisme: lassitude, dyspnée, points noirs, vertiges, crampes, doigt mort. Œdème des membres inférieurs et des organes génitaux; œdème blanc et dur, non douloureux, avec signe du godet. Épanchement à la base droite. Oligurie: 750 cc.; galop; T.A.: 15/4; albuminurie: 0,66 de chlorures urinaires par

vingt-quatre heures; cylindres hyalins et granuleux et quelques cellules épithéliales. Azotémie : 0,48; poids : 64 kg. 300.

On donne 0,10, puis 0,20 de thyroïde. Le troisième jour, la diurèse atteint 1.550 cc., le chlorure 3 gr. 70 par vingt-quatre heures. On donne alors 0,30 de thyroïde; la diurèse passe à 2.750 cc., le chlorure à 7 gr. 80. La dose de 0,30 est continuée pendant dix jours; la diurèse atteint 5 litres, le chlorure 21 gr. 60, le poids est de 55 kg. 600. l'œdème est complètement disparu, l'albuminurie également.

OBSERVATION XXXIX

GIRARD (*Revue Médicale de l'Est*, 1928, p. 573)

Néphrite chronique. 7 gr. d'albuminurie anasarque.

L'extrait thyroïdien augmente légèrement la diurèse et produit une décharge chlorurée.

OBSERVATION XL

GIRARD (*Ibid.*)

Homme de 63 ans; néphrite chronique, albuminurie, tachycardie, arythmie, œdème des membres inférieurs.

L'extrait thyroïdien diminue la diurèse et produit une augmentation de poids.

OBSERVATION XLI

GUÉRIN (*Thèse Montpellier*, 1927)

Femme de 68 ans; céphalée, vertiges, bourdonnements d'oreilles, mauvais état général, élargissement aortique, artériosclérose, albuminurie. Diurèse : 1,700; T.A. : 25/11; azotémie : 0,71; P.S.P. : 17 % en 1 heure 10; urines albumineuses : 0,50; urée : 4 gr.; chlorure : 8 gr.

Pendant six jours, injection sous-cutanée, matin et soir, de 0,10 d'extrait thyroïdien, de 0,20 pendant les trois jours suivants. Diurèse : 1,900; T.A. 23/9,5; azotémie : 0,58; P.S.P. : 22 % en 1 heure 10; albuminurie : 0,50; urée de l'urine : 5,50; chlorures : 8 gr.

OBSERVATION XLII

GUÉRIN (*Ibid.*)

Femme de 60 ans; gros cœur, dyspnée, céphalée. Diurèse : 1,100; T.A. : 24/11; azotémie : 0,31; P.S.P. : 26 %; dans l'urine, urée : 3 gr.; chlorures : 6 gr.

Injection sous-cutanée d'extrait thyroïdien : 0,10 matin et soir pendant trois jours, 0,30 matin et soir pendant les trois jours suivants. La diurèse augmente nettement dès qu'on injecte 0,30. Diurèse : 1,600; T.A. : 22/10; azotémie : 0,29; P.S.P. : 27 %; dans l'urine, urée : 3 gr.; chlorures : 7 gr.

B. DANS LES CARDIOPATHIES

Le mal de Bright s'accompagne toujours d'un peu d'insuffisance ventriculaire gauche, hypertension, galop, etc... A la lecture de quelques observations du paragraphe précédent, on peut se rendre compte que ces manifestations cardiaques ont été heureusement influencées par l'extrait thyroïdien. Celui-ci a été employé avec succès dans quelques cas de cardiopathies primitives.

Historique. — J. Tillgreen, au Congrès de Médecine de Christiania, en 1923, attire l'attention sur l'emploi de la thyroïdine dans les œdèmes cardiaques. Il rapporte deux observations fort intéressantes que nous résumerons plus loin.

Eppinger avait déjà montré, avant Tillgreen, que l'extrait thyroïdien semblait activer la digitaline dans les affections cardiaques.

Laubry, Mussio-Fournier et Walser rapportent un cas d'angine de poitrine guérie par la médication thyroïdienne. Mais Abrami, Brulé et Heitz, dans deux cas d'angine de poitrine avec myxœdème, ont obtenu une aggravation de l'hypertension par l'opothérapie.

Mattei, ayant observé chez quelques hypertendus des légers signes de la série thyroïdienne : bouffissure, apathie, troubles pileux, emploie la thyroïdine et obtient un effet net et durable sur la tension artérielle, surtout sur la minima.

OBSERVATIONS

OBSERVATION XLIII

TILGREN (*Congrès de Médecine*, Christiania, 1923)

Femme de 47 ans néphrite chronique. Rétrécissement mitral avec fibrillation auriculaire. Malgré traitement classique prolongé, depuis plus de six mois, oligurie extrême, anasarque, ascite, stase pulmonaire.

On donne des tablettes de thyroïdine à la dose de 0,90. Au bout de quinze jours, la diurèse augmente et atteint 2 litres par 24 heures, après cinq semaines. Les œdèmes disparaissent progressivement; cinq mois après, la malade était guérie et débarrassée de ses œdèmes.

OBSERVATION XLIV

TILGREN (*Ibid.*)

Femme de 76 ans; myocardite chronique, oligurie et œdème déjà anciens.

Elle ne toléra que 0,20 d'extrait thyroïdien. Après un mois de traitement, elle urinait plus d'un litre d'urine par vingt-quatre heures. Les œdèmes étaient fort diminués.

OBSERVATION XLV

AUGUSTE et MARTIN (*in Thèse Gautier*)

Homme de 71 ans. Myocardite sénile; œdème jusqu'à mi-cuisse; dyspnée insuffisance mitrale fonctionnelle, arythmie; œdème pulmonaire; débit urinaire normal; urines non albumineuses; T.A. 15/9.

Pendant un mois, 0,30 de thyroïdine chaque jour; rapidement, le poids diminue, la diurèse augmente considérablement, les œdèmes disparaissent complètement.

OBSERVATION XLVI

AUGUSTE et MARTIN (*in Thèse Gautier*)

Homme de 49 ans; anasarque, ascite, insuffisance mitrale post-rhumatismale, gros cœur gauche. T.A. : 13,5/9. Urines normales. Poids : 72 kg. 100.

On donne 0,20 de thyroïde par jour; en un jour, la diurèse passe à 5.500 cc. ; poids : 68 kg. 400. Les jours suivants, l'amélioration s'accroît, les œdèmes fondent rapidement. Dix jours après le début du traitement : poids : 58 kg. 500. Deux mois après, guérison complète.

OBSERVATION XLVII

AUGUSTE et MARTIN (*in Thèse Gautier*)

Homme de 83 ans; bronchite chronique; insuffisance cardiaque : douleurs précordiales; œdèmes des membres inférieurs; urines peu abondantes, albumineuses; gros cœur; T.A. 24/12; poids : 83 k. 500.

On donne 0,30 de thyroïde *per os* par jour pendant un mois; dès le premier jour, la diurèse atteint deux litres; le poids diminue après neuf jours (poids : 74 kg. 600), les œdèmes diminuent considérablement. À la fin du traitement, le poids est de 69 kilos, l'œdème a complètement disparu.

OBSERVATION XLVIII

AUGUSTE et MARTIN (*in Thèse Gautier*)

Homme de 54 ans; emphysème pulmonaire, dyspnée; œdème des membres inférieurs. T.A. : 13,5/8; urines normales; poids : 68 kilos.

On donne 0,30 d'extrait thyroïdien pendant trois semaines; le poids diminue, la diurèse augmente; dix jours après le début du traitement, le poids est de 58 kilos. Les œdèmes ont complètement disparu à la fin du traitement.

OBSERVATION XLIX

AUGUSTE et MARTIN (*in Thèse Gautier*)

Homme de 48 ans; bronchite chronique, céphalée, crampes, diminution de l'acuité visuelle, anorexie, oligurie, urines non albumineuses. Œdème des jambes et des cuisses, de l'abdomen, du thorax et de la face. Cœur normal. T.A. : 10/6. Foie douloureux. Poids : 54 kilos.

On donne 0,30 de thyroïde pendant cinq semaines; la diurèse augmente, le poids diminue considérablement, les œdèmes régressent. En cinq jours, les œdèmes ont presque entièrement disparu. A la fin du traitement, le poids est de 46 kilos.

OBSERVATION L

Docteur MATHIEU (*in Girard, loc. cit.*)

Insuffisance cardiaque progressive; T.A. : 20/12; albuminurie; depuis six mois, volumineux œdèmes; oligurie.

La digitale, l'ouabaïne, la théobromine ne font rien. On donne 1 gr. d'extrait thyroïdien par jour pendant six jours; la diurèse passe de 500 cc. à 2 litres; les œdèmes disparaissent. Huit jours après, ils reviennent. On donne de nouveau de l'extrait thyroïdien, les œdèmes disparaissent. Une troisième administration est suivie du même effet; mais dès qu'on reprend pour la quatrième fois, l'effet est nul; on donne alors de la digitale; celle-ci produit un bon résultat, comme si la thyroïde l'avait réactivée.

OBSERVATION LI

GIRARD (*Loc. cit.*)

Femme de 53 ans; insuffisance mitrale post-rhumatismale, asystolie avec anasarque, ascite.

L'extrait thyroïdien produit une diminution de la diurèse, avec décharge de chlorures; les œdèmes augmentent.

OBSERVATION LII

GIRARD (*Loc. cit.*)

Homme de 53 ans; tuberculose fibreuse avec insuffisance cardiaque. œdème sus-malléolaire.

L'extrait thyroïdien augmente la diurèse et diminue le poids.

OBSERVATION LIII

MATTEI (*Revue Médicale de France et Colonies*, Déc. 1929)

Hypertension 24/15. Défaillance cardiaque; dyspnée d'effort, galop, gros foie; urée sanguine : 0,29; K : 0,12; traces d'albumine dans l'urine; oligurie. Aspect de myxœdème : bouffissure de la face et des mains, hypertrichose faciale, règles irrégulières.

Le traitement ordinaire employé pendant six mois ne donne aucune amélioration. L'opothérapie thyro-ovarienne associée à la cure de Royat produit en vingt-cinq jours une diurèse abondante et une baisse de tension : 18/9.

OBSERVATION LIV

LAUBRY, MUSSIO-FOURNIER et WALSER (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1924)

Homme de 47 ans; crises angineuses répétées; pouls lent; T.A : 12/8; faciès bouffi; gros cœur; épaissement et sécheresse de la peau; frilosité; somnolence; œdème des mains et des jambes; constipation; oligurie.

La digitale et la théobromine ne font rien. La thyroïdine Fournier, à la dose de 0,10, puis 0,50 et enfin 0,20, améliore rapidement les symptômes; les crises angineuses disparaissent au bout de dix jours, pour ne plus reparaitre. Le volume du cœur redevient normal, le pouls passe à 70; T.A. : 13/7; amaigrissement de 4 kilos; le volume des urines a doublé.

OBSERVATION LV

ABRAMI, BRULÉ et HEITZ (*Société Médicale des Hôpitaux*, 1925)

Femme de 45 ans; angine d'effort, fatigue générale, céphalée, frilosité. T.A. : 20/16, galop, gros ventricule gauche. Urines rares, albumineuses; œdème permanent assez dur des membres inférieurs; sécheresse de la peau; infiltration dure des membres supérieurs.

Le régime déchloruré, la réduction des liquides, la trinitrine, l'I.K., la théobromine ne produisent aucun résultat. On donne 0,15, puis 0,20 d'extrait thyroïdien; l'hypothyroïdie s'améliore, mais l'angine et le galop persistent; T.A. : 22/16.

OBSERVATION LVI

ABRAMI, BRULÉ et HEITZ (*ibid.*)

65 ans; douleurs angineuses à l'effort, bouffissure de la face, œdème dur des jambes, asthénie, peau sèche, frilosité, T.A. : 17,5/9.

On donne 0,01, puis 0,02, enfin 0,03 d'extrait thyroïdien. L'hypothyroïdie s'améliore, mais l'angine persiste; T.A. : 20/11.

Une deuxième tentative d'opothérapie demeure sans effet sur l'hypertension et l'angine.

C. L'EXTRAIT THYRÔÏDIEN DANS LES CIRRHOSSES
ET LES ŒDÈMES HÉPATIQUES

L'ascite de la cirrhose de Laënnec se montre, dans la presque totalité des cas, rebelle à tous les diurétiques : théobromine, toni-cardiaques, etc... Le chlorure de calcium et les diurétiques mercuriels comptent cependant quelques succès à leur actif. Mais le plus souvent, tôt ou tard, on est dans l'obligation de recourir à la paracentèse. L'extrait thyroïdien, seul ou associé à d'autres diurétiques, ne fait pas mieux ; il peut agir au début, alors que d'autres diurétiques sont également actifs, mais son action est éphémère.

Gautier, dans sa thèse, rapporte deux observations de cirrhose de Laënnec ; l'extrait thyroïdien augmenta la diurèse les premiers jours, mais l'effet fut passager et on dut bientôt cesser son administration.

Dans deux observations personnelles, il en fut de même. Dans un cas cependant, le résultat fut appréciable :

OBSERVATION LVII
Inédite (Service de M. le Professeur LANGERON)

B... Jean, 63 ans (1927 H² 52). Cirrhose alcoolique du foie, ascite, hydrothorax, œdème des jambes. T.A. : 13/10. Urines normales.

Le régime déchloruré, les purgatifs drastiques, le cyanure de Hg intraveineux produisent d'abord un résultat heureux, mais passager. On doit bientôt recourir à la paracentèse. On a recours au neptal ; la

diurèse augmente considérablement pendant quelque temps, mais bientôt on doit encore pratiquer la paracentèse. On associe alors digitale ou théobromine à l'extrait thyroïdien; on donne 0,10 d'extrait thyroïdien, la diurèse passe de 1 litre à 2 l. 600 au bout de quelques jours; les œdèmes fondent alors littéralement; en dix jours, le poids a baissé de 9 kilos. Après quelque temps de cessation des médicaments, l'ascite revient et le poids augmente; l'extrait thyroïdien associé aux diurétiques produit encore un heureux effet.

Mais au bout de quelques mois, l'extrait thyroïdien devient inefficace, de même que le chlorure de calcium à fortes doses.

OBSERVATION LVIII

Inédite (Service de M. le Professeur LANGERON)

Homme de 56 ans; cirrhose de Laënnec, énorme ascite libre, petit foie, œdème des cuisses et des lombes, subictère; éthyisme avoué. T.A. : 18/9. Urines : 0,650. D.U. : 1.020; pas d'albumine. Sang :

	sérine	40
Cl plasmatique : 3,42; protéine : 84; R.	—————	= — = 0,9.
	globuline	44

On donne 10 gr. de chlorure de calcium par jour pendant cinq jours; la diurèse n'augmente pas, elle a même plutôt tendance à baisser : 0 l. 500. On essaie alors le Cy Hg intraveineux; aucun effet. Cessant toute autre thérapeutique, on fait 2 mmgr. de thyroxine intraveineuse pendant sept jours; la diurèse ne change pas : 0 l. 500;

	sérine	41
protéines sanguines : 86; R.	—————	= —.
	globuline	45

Bientôt on doit recourir à la paracentèse. Le malade commence à faire de la fièvre. Il a une hémoptysie. Mort, et à l'autopsie, granulations sur le péritoine et dans les poudrons. Le foie est nettement cirrhotique et petit.

On donne de l'extrait thyroïdien Choay : 0,10 pendant cinq jours, puis 0,20 pendant dix jours; la diurèse augmente légèrement à la fin du traitement, mais l'œdème ne diminue pas. Le traitement thyroïdien est repris après un repos de dix jours; on associe la théobromine; la diurèse passe à 1 l. 600, mais l'œdème ne change pas. Dans la suite, la malade meurt de pneumonie.

OBSERVATION LX

Inédite (Service de M. le Docteur DEREUX)

Femme de 40 ans; paraplégie spasmodique familiale; œdème assez dur des jambes, apparu plusieurs années auparavant; il augmente au moment des règles. Urines normales (1 l. 300, 11 gr. de NaCl). Rien au cœur. T.A. : 14/8. Pas de signes d'hypothyroïdie. Sang : Cl total : 2,39; Cl plasmat. : 3,29. Cholestérinémie : 3 gr. Protéines : 75. Rap-

port ————— = 1. Pas de corps biréfringents dans les urines.

globuline

On donne 0,10 d'extrait thyroïdien Choay pendant cinq jours, puis 0,20 pendant les cinq jours suivants; la diurèse et l'excrétion chlorurée ne changent pas; les protéines augmentent un peu : 78.

sérine 40

Rapport ————— = — = 1,05; le chlore total passe à 2,84;

globuline 38

l'œdème ne régresse pas. On donne alors 1 gr. de théobromine par jour; la diurèse augmente un peu : 1 l. 500, et l'œdème paraît beaucoup moins tendu. On reprend l'extrait thyroïdien : 0,20 pendant dix jours; le résultat est nul; l'association avec la théobromine augmente la diurèse et fait diminuer un peu l'œdème, mais ne le guérit pas complètement. Des tentatives ultérieures furent aussi infructueuses.

OBSERVATION LXI

Inédite (Service de M. le Professeur LANGERON)

Femme de 57 ans; lymphosarcomatose généralisée; œdème des membres inférieurs et du membre supérieur droit; œdème probable-

ment dû à la compression veineuse par les ganglions. Œdème mou. Urines peu abondantes (700 cc.) non albumineuses. Rien au cœur. Sang : Cl plasm. : 3,40; Cl total : 2,51; Cl glob. : 1,05. Protéine : 70.
sérine

Rapport $\frac{\text{---}}{\text{globuline}} = 1.$

On donne 0,20 de thyroïdine Byla pendant deux jours, puis 0,40 pendant deux jours; dès qu'on emploie cette dose, la diurèse augmente, atteint 1 l.400; mais des signes d'intolérance apparaissent : tachycardie, tremblements, vomissements. Le traitement est interrompu le sixième jour; les œdèmes n'ont pas changé. Une autre tentative est aussi infructueuse.

OBSERVATION LXII

LANGERON (*Journal de Médecine de Lille*, 1932)

M^{me} B..., 61 ans, opérée récemment de néo du rectum. Depuis trois semaines. œdème des membres inférieurs, surtout à l'occasion de la marche et de la station debout; œdème mou et indolent, intéressant les membres inférieurs, le tronc et les lombes. Rien du côté du rectum, aucun signe de récédive; rien au cœur ni dans les urines; T.A. : 15/9. Anémie légère.

Depuis son opération, la malade prend du chlorure de Mg. On met au régime déchloruré, on supprime les sels de Mg. on donne de l'extrait thyroïdien et de l'extrait hépatique. Deux mois après, l'œdème a disparu, l'état général est meilleur.

E. EFFETS DE LA MÉDICATION THYROÏDIENNE

1° *Action sur la diurèse*

L'action diurétique de l'extrait thyroïdien est souvent le premier résultat observé; c'est le plus anciennement connu, il semble presque constant. L'excrétion chlorurée et azotée augmente parallèlement.

Cependant, *l'effet est assez souvent tardif*. Dans beaucoup de cas, il ne se manifeste que plusieurs jours après le début du traitement. Tillgren, chez les cardiaques, avait déjà remarqué une période de latence. Mattei et Guérin surtout ont insisté sur ce fait que la diurèse n'augmente que vers le troisième ou le cinquième jour; le maximum d'efficacité n'est obtenu qu'à la fin et souvent même dans les jours qui suivent la cessation de l'opothérapie; l'effet persiste pendant environ une semaine. Porak et Phang Missao ont employé l'injection sous-cutanée d'extrait thyroïdien, Choay, dans un cas de béri-béri; l'injection diminue d'abord la quantité d'urine excrétée; l'oligurie n'est que passagère, comme si l'extrait thyroïdien retenait dans les tissus une certaine quantité d'eau nécessaire à l'augmentation des échanges; finalement, la diurèse augmente considérablement. Dans nos expériences personnelles, avec des doses de 0,10 à 0,20 d'extrait thyroïdien *per os*, nous avons remarqué que le volume des urines n'augmentait que tardivement vers le dixième jour, souvent alors que le traitement était arrêté.

L'action diurétique de l'extrait thyroïdien n'est d'ailleurs pas *absolument constante*. Dans plusieurs des observations citées ci-dessus, notamment dans les observations de cirrhose, dans une observation de Girard (Obs. LI), les résultats furent nuls; dans quelques cas, il y eut même une diminution du volume des urines. Cet effet antidiurétique de l'extrait thyroïdien avait été signalé par Alphonse Guérin qui vit, chez un hypothyroïdien, l'opothérapie aggraver les symptômes et produire une oligurie marquée allant presque jusqu'à l'anurie; il attribuait ce fait à un blocage passager du rein par l'apport exagéré d'excréta dû à l'action thyroïdienne. Donath a déterminé chez le lapin, avec des doses fortes d'extrait thyroïdien, des lésions de néphrite aiguë. Gardéré et Gelas, dans un cas de nanisme myxoédémateux avec diabète insipide, ont vu la polyurie disparaître par l'opothérapie thyroïdienne.

L'extrait thyroïdien peut donc exercer une action toute différente de celle qu'on attend de lui. Aussi, Etienne et Richard, Richard et Hermann préconisent les *cures espacées*: ils croient que chez les dysthyroïdiens, l'action de l'opothérapie comporte une sorte de seuil au-dessus duquel elle change brusquement de sens.

2° Action sur les œdèmes

Les résultats ne sont pas constants. L'action est en général très nette sur les œdèmes liés à l'hypothyroïdie, elle est alors rapide; l'opothérapie est véritablement spécifique.

Dans les néphrites, les cardiopathies, les résultats sont moins constants, moins rapides. Dans quelques cas, l'effet est

même nul : Girard en rapporte deux observations, et nous l'avons nous-même constaté. D'autres fois, l'association avec d'autres diurétiques, la digitale ou la théobromine, est nécessaire. Mais le plus souvent cependant, il semble que les bienfaits de la médication thyroïdienne sont appréciables.

Dans les œdèmes hépatiques, dans l'ascite de la cirrhose de Laënnec, l'extrait thyroïdien ne semble pas faire mieux que les autres diurétiques ; il peut agir un certain temps, mais finalement la ponction sera nécessaire ; dans certains cas rebelles de cirrhose de Laënnec, la diurèse n'augmente même pas (Observation LVIII).

3° *Action sur l'albuminurie*

Dans les œdèmes liés à l'insuffisance thyroïdienne et s'accompagnant d'une légère albuminurie, celle-ci disparaît avec l'opothérapie (observations de Haushalter et Guérin ; Boothby, Sainton, Doumer et Véran).

De même, dans la néphrose lypoïdique, la diminution de l'albuminurie est en général nette et assez rapide.

Dans les néphrites chroniques, dans les cardiopathies, l'albuminurie ne cède pas toujours au traitement thyroïdien. Thévenot n'a obtenu aucun changement ; par contre, dans les observations de Campanacci, d'Auguste et de Martin, de Percy, on a noté soit sa disparition, soit une forte diminution.

4° *Action sur la cylindrurie*

La présence de cylindres dans les urines est signalée dans peu d'observations. Dans deux cas, les observations de Boothby (Obs. V) et de Percy (Obs. XXIX), l'extrait thyroïdien les fait disparaître.

5° *Action sur l'excrétion azotée et chlorurée*

La plupart des auteurs signalent, sous l'effet de l'extrait thyroïdien, une augmentation de l'excrétion azotée et chlorurée par vingt-quatre heures; cette augmentation est en général parallèle à l'accroissement de la diurèse.

La concentration des urines en chlorures et en urée varie moins. Cependant, surtout dans les néphrites avec œdèmes, l'excrétion chlorurée par litre augmente; le plus souvent, la concentration uréique subit un accroissement moins net, mais net dans quelques observations (Etienne, obs. XXVII).

Dans les cas où la diurèse ne varie pas, la teneur des urines en NaCl et en urée ne change pas non plus (Thévenot).

6° *Action sur les épreuves d'élimination rénale*

Guérin, dans ses huit observations, a étudié le temps d'élimination de la P.S.P. avant et après extrait thyroïdien. Il constate une élimination plus rapide à la fin du traitement.

Etienne et ses collaborateurs ont étudié spécialement la constante d'Ambard; ils notent des constantes anormalement élevées dans l'hypothyroïdie et dans la maladie de Basedow. Le traitement thyroïdien ramène la constante à la normale.

7° *Action sur l'azotémie*

Castaigne et J. Parisot en 1912 signalent la possibilité de voir baisser l'azotémie, chez certains sujets atteints de néphrite, par suite de la mise en œuvre de l'opothérapie thyroïdienne. Dans les observations d'Etienne et de Guérin, on peut constater le même fait. Castaigne et Chaumerliac, au dernier Congrès de l'insuffisance rénale à Evian, croient que l'insuffisance thyroïdienne produit à elle seule la rétention d'urée. Ils ont vu des myxœdémateux oliguriques présentant des taux d'urée sanguine aux environs de 1 gramme, qui retrouvaient une azotémie normale par un traitement approprié. L'azotémie des malades mentaux déprimés, étudiée par Targowla, paraît devoir être rattachée à des insuffisances glandulaires, et surtout à l'insuffisance thyroïdienne. L'opothérapie thyroïdienne fait baisser l'azotémie en rétablissant une diurèse suffisante.

8° *Action sur la tension artérielle*

Dans les cas où le malade était hypertendu avant le traitement, on obtient une diminution durable de la minima. Ces dernières expliquent ce fait par une action rénale de l'extrait thyroïdien.

9° *Action sur les signes cliniques de brightisme*

Dans quelques cas, surtout s'il existe des signes de myxœdème, l'opothérapie thyroïdienne fait disparaître les signes de

brightisme et de défaillance cardiaque : céphalée, dyspnée, rétinite, galop, douleurs angineuses. Nous avons cependant cité deux observations d'Abrami, Brule et Heitz, où les malades, bien qu'étant hypothyroïdiens, ont vu leur hypertension et leurs crises angineuses s'aggraver.

F. MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

Les extraits de glande thyroïde ont été employés par différents procédés : thyroïde fraîche, extrait thyroïdien *per os*, en injection sous cutanée ou intraveineuse ; tous ont eu des succès. La thyroïde fraîche n'est plus guère employée maintenant ; on préfère l'extrait thyroïdien, mieux dosé et plus facile à absorber, on le donne soit par la bouche soit en injections sous cutanées. La voie buccale est plus simple, et en ce qui concerne l'opothérapie thyroïdienne tout au moins, elle est aussi efficace, elle est donc recommandable ; la thyroxine, à doses assez faibles, est très active en injection sous-cutanées.

Il est difficile après la lecture de nombreuses observations, d'établir la dose optima d'extrait thyroïdien dans les néphrites et les cardiographies. Certains auteurs ont employé des doses considérables, 1 gr. 1 gr. 50, 2 gr. même par jour et ne signalent pas d'intolérance ; d'autre ont eu des accidents avec des doses beaucoup moindres : 0 gr. 20, 0 gr. 30 (Jacquemet). Les différents extraits employés n'étaient pas les mêmes, ils varient sans doute par le mode de préparation, par le degré de pureté, par la concentration en substance active. Il serait, semble-t-il, nécessaire de fixer une unité, ou d'évaluer un extrait en valeur thyroxine par exemple.

Dans quelques observations, même avec des doses relativement faibles, l'amélioration est rapide; dans d'autres au contraire (Sainton-Doumer et Véran-Mathieu, Minet et Laniez), il a fallu un traitement intense et prolongé. Dans tous les cas le malade devra être surveillé tous les jours, afin d'arrêter ou de diminuer le traitement s'il se produit des phénomènes d'intoxication. Dans les hypothyroïdies nettes, surtout s'il existe un abaissement marqué du M.B., dans les néphroses lipoïdiques, dans les œdèmes avec grosses albuminurie, on pourra assez rapidement augmenter la dose, commencer par exemple par 0,10 ou 0,20 et atteindre en cinq ou six jours la dose de 0,40 ou 0,50. Au contraire dans les néphrites banales, dans les hypertensions, dans les cardiopathies, les doses de 0,20 ne doit pas être dépassée. Le malade sera surtout surveillé s'il existe une hypertension importante, ou des signes assez graves de défaillance cardiaque.

Il est toujours préférable de donner de petites doses et de prolonger le traitement s'il le faut. Etienne recommande les *doses légères par cures espacées* afin d'éviter un blocage des reins, ou de ne pas dépasser le seuil d'action du médicament. Dans quelques cas après une ou deux cures la guérison sera complète, mais plus souvent peut-être le traitement sera prolongé pendant des mois, la déficience thyroïdienne ne se guérit pas, elle a toujours besoin d'être traitée.

Dans les néphrites et les cardiopathies on aura toujours intérêt à associer la théobromine ou la digitale à l'extrait thyroïdien; l'association est toujours plus active que l'opothérapie seule, elle est quelque fois seule active (observation de Mathieu-Auguste et Martin-Langeron). Eppinger avait déjà signalé la réactivation de la digitale par l'extrait thyroïdien. Il s'agirait d'un véritable mordantage. Maranon en donne l'expli-

cation suivante : « les sujets hypothyroïdiens ont une capacité d'assimilation alimentaire très réduite, il leur suffit d'une quantité minime d'aliments pour voir leur poids augmenter. Chez les hyperthyroïdiens, c'est le contraire. Le même phénomène s'observe d'une façon générale pour les intoxications. Un hypothyroïdien s'empoisonne avec de petites doses de poison, tandis qu'au contraire un hyperthyroïdien résiste à des doses élevées de ces mêmes agents toxiques, et comme l'action thérapeutique est proportionnelle à la tolérance du médicament, on comprend que chez des sujets hypothyroïdiens, les médicaments en général n'exercent qu'une action limitée, tandis que le contraire se produit chez les hyperthyroïdiens ». Il est donc possible de sensibiliser les malades à l'action des médicaments par l'administration préalable de thyroïdine.

Notre maître le Professeur Langeron donne une autre explication : « Les diverses manifestations de l'activité viscérale sont liées pour une large part aux sollicitations que les organes ou les fonctions intérieures reçoivent du système végétatif ». Les glandes endocrines constituent l'appareil régulateur de ce système végétatif. L'opothérapie permet donc d'agir dans un sens déterminé et on peut associer l'opothérapie à des médicaments d'action connue pour renforcer leur action dans le sens désirable.

En ce qui concerne la thyroïde, peut-être ne s'agit-il pas de véritable mordantage, mais d'une action directe sur le métabolisme de l'eau, préparant l'action de la théobromine ou de la digitale sur le rein ?

LA GLANDE HYPOPHYSE

CHAPITRE VI

Le Diabète insipide. Les œdèmes hypophysaires

A. LE DIABÈTE INSIPIDE DÉFINITION. SIÈGE DES LÉSIONS

Le diabète insipide est constitué par une polyurie très marquée, pouvant atteindre 15 et 20 litres par jour dans quelques cas; il n'existe pas de glycosurie, pas de signes de défaillance rénale.

La densité des urines est faible (entre 1.001 et 1.005), mais leur composition est à peu près normale; il peut cependant exister de la polychlorurie.

Le diabète insipide est presque toujours observé dans les lésions de la post-hypophyse ou de la base du crâne avoisinant l'hypophyse, ce qu'on appelle la région para-hypophysaire ou infundibulo-tubérienne. Actuellement, à la suite des travaux de Camus, Roussy et Gournay, qui ont produit un diabète insipide par une lésion tubérienne sans toucher l'hypophyse, et à

cause de nombreuses observations de diabète observées dans les syndromes de la base du cerveau de nature syphilitique ou encéphalitique, on croit plutôt à une origine tubérienne. Mais il est probable, ainsi que le montre l'action nettement anti-diurétique de la sécrétion post-hypophysaire, que la glande post-hypophyse joue aussi un rôle important dans le métabolisme de l'eau, et en particulier dans le diabète insipide, soit qu'elle soit chargée de stimuler le centre tubérien, soit qu'elle soit contrôlée par ce centre. N'existe-t-il pas pour le métabolisme du glucose, une glande à sécrétion interne, le pancréas, et un centre, voire plusieurs centres gluco-régulateurs (planchers du 4^e ventricule, noyaux paraventriculaires)? Pourquoi n'en serait-il pas de même pour le métabolisme de l'eau?

EFFETS DE LA RÉTROPITUITRINE

Vassale et Sacchi, en 1892, ont montré les premiers, l'action antipolyurique de l'hormone hypophysaire chez les animaux hypophysectomisés. Mais dans la suite, Schaefer et Magnus, Hallion et Carrion, Cushing décrivent un rôle diurétique à l'extrait du lobe postérieur, cependant que Pentimalli et Quercia, Frank confirment les idées de Vassale et Sacchi; Farini, Van der Velden, Roemer en 1913 publient les premiers succès de diabète insipide humain traités par la *rétropituitrine*. En 1917, Maranon concilie les deux tendances : l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse est polyurique chez les animaux en état de narcose, oligurique chez les animaux en état de veille.

a) *Action antidiurétique*

Sous l'influence d'une injection de lobe postérieur d'hypophyse, la polyurie du diabète insipide baisse considérablement; la diurèse est inhibée presque complètement pendant quelques heures; mais l'effet n'est que *passager*: au bout de plusieurs heures, la diurèse reprend; le volume des urines de vingt-quatre heures est diminué, mais le lendemain, si on ne fait pas de nouvelle injection, la polyurie redevient aussi importante qu'avant le traitement.

Cependant, dans certains cas exceptionnels, on a noté une action durable. Kroemer, par des injections massives pratiquées en une journée, a obtenu une rémission de la polyurie pendant dix-sept jours. On a signalé des rémissions de un mois (Biffir), deux ans (Rathery et Cambessèdes), des guérisons définitives (Steinberg, Leroux et Mandroux, Minet et Auguste).

En général, le maximum d'effet dure de six à douze heures. Pendant quelques heures, on note même une anurie presque complète, ensuite la diurèse se rétablit peu à peu. Pour ramener la diurèse à la normale, une ampoule d'extrait Choay N° 4 suffit quelquefois; en général, il faut deux injections d'une ampoule chacune ou une seule injection de deux ampoules. Maranon croyait cependant que l'effet était proportionnel à la polyurie et non à la quantité du produit injecté. Pour Souques, Marcel Labbé et Azerad, 2 cc. entraînent une oligurie plus durable qu'un seul centimètre cube, le degré d'oligurie restant le même. Nous croyons que cette opinion est la plus vraisemblable. Dans une observation de Weissebach et Gilbert, Dreyfus, par exemple, la polyurie était de 7 litres; 1 cc. d'extrait

rétropituitaire par jour ramène la diurèse à 3 litres, 2 cc. à 2 litres, l'injection étant faite en une fois; pendant les douze premières heures, la malade urinait un demi-litre, et un litre et demi les douze heures suivantes; si les 2 cc. sont faits à douze heures d'intervalle, la diurèse était encore de 2 litres, 1 litre le jour, 1 litre la nuit; si les 2 cc. sont injectés le soir en une fois, la malade urine un demi-litre la nuit et un litre et demi le jour, soit encore deux litres. Dans notre observation rapportée ci-dessous, les résultats sont indéniables.

b) *L'action de la rétropituitrine est influencée par la narcose*

Les auteurs qui, au début, attribuaient à l'extrait hypophysaire une action diurétique, expérimentaient chez des chiens chloralosés. Des travaux récents de Marcel Labbé, de Kucharski ont montré que l'action antidiurétique de la rétropituitrine était annihilée par la narcose, pendant le sommeil physiologique; quelquefois même la diurèse augmente dans ce cas.

Houssay et Biedl pensent que l'extrait de lobe postérieur possède deux principes opposés, l'un diurétique et l'autre oligurique; le principe oligurique serait inhibé par la narcose. Ou bien faut-il admettre une inhibition du centre tubérien par le sommeil?

En tout cas, même en dehors de la narcose, l'extrait hypophysaire se serait montré, dans certaines occasions, nettement diurétique. Prusik, notamment, a montré que dans certaines néphrites, l'injection intradermique de pituitrine pouvait augmenter la diurèse; la pituitrine injectée dans la peau œdéma-

tiée posséderait un effet déshydratant, et l'auteur aurait même fait disparaître certains œdèmes hépatiques et néphrosiques par des injections de post-hypophyse, mais il ajoute que le plus souvent l'action est nettement différente et il attribue à la rétropituitrine une action harmonisante; elle ramènerait à la normale les extrêmes de la polyurie du diabète insipide et de l'oligurie de la néphrose.

Cependant, en dehors de la narcose, beaucoup d'auteurs n'admettent pas d'action diurétique à la post-hypophyse.

c) *Le mode d'introduction importe beaucoup*

Per os, la post-hypophyse est pour ainsi dire inactive.

La voie hypodermique est la voie élective. Elle compte 95 % de succès (Maranon); c'est elle qui exige les doses les moins fortes.

La voie intraveineuse est moins active, l'action est moins constante, plus éphémère (Terrade-Kucharski); cette voie est d'ailleurs dangereuse : l'hormone non suffisamment diluée peut causer un choc quelquefois très grave.

La voie nasale a été préconisée par Blumgart et Cushing. On peut avoir recours à l'instillation nasale de la solution injectable. Mais il existe des poudres spéciales (A. et L. Choay). La dose nécessaire est deux à trois fois supérieure aux doses employées par voie hypodermique, et le résultat semble moins constant. Rathery pense cependant qu'elle constitue la voie élective, à condition que les fosses nasales soient saines. Lesne, Ilutinel, Marquezy et Benoit ont obtenu un succès par voie nasale après échec de la voie sous-cutanée.

d) *Le principe antidiurétique est-il une hormone spéciale?*

La question n'est pas encore résolue de savoir si le principe antidiurétique de la post-hypophyse est une hormone différente de celles qui agissent sur la pression artérielle et sur le muscle utérin; Kamm a séparé la vasopressine de l'ocytocine; Bugbee et Simond, Gargle, Gulligan et Blumgart ont prouvé que la vasopressine seule était antidiurétique.

Sulzberger a utilisé l'Intermedin de Zondek, hormone du lobe intermédiaire; elle s'est montrée nettement antidiurétique; l'auteur croit que c'est le principe actif de l'extrait post-hypophysaire habituellement employé.

e) *Action sur métabolismes azotés et chlorés*

Le diabète insipide ne s'accompagne d'aucun trouble du métabolisme azoté; l'azotémie et l'excrétion uréique par vingt-quatre heures sont normales. Le métabolisme du chlore, au contraire, serait troublé dans certains diabètes insipides; les auteurs allemands ont insisté sur ce fait qui a servi de point de départ à une classification. En tout cas, après injection de post-hypophyse, la densité urinaire augmente, passant de 1.002 à 1.015; par exemple, la concentration de l'urine en NaCl et en urée augmente, mais l'élimination chlorurée et azotée par vingt-quatre heures ne varie guère.

f) *La post-hypophyse a une action spécifique*

Seule la rétropituitrine diminue nettement et presque constamment la polyurie du diabète insipide, le traitement étiologique mis à part (syphilis, ablation de tumeur); on a bien signalé des résultats heureux avec la ponction lombaire, l'insuline, la folliculine, la protéinothérapie, les diurétiques mercuriels, mais ces résultats sont très inconstants, rares même, et toujours moins nets que ceux donnés par la post-hypophyse.

OBSERVATION LXIII

Inédite (Service de M. le Professeur LANGERON)

K... Katarina, jeune fille de 26 ans; céphalée tenace, amaurose, vomissements, vertiges, somnolence, paralysie des droits externes, mydriase, pas de signes méningés. Examen du fond d'œil : atrophie optique sans stase. Le L.C.R. est clair, non hypertendu, présente de l'hyperalbuminose et une légère lymphocytose. B.W. négatif. Radiographie du crâne normale.

Trépanation décompressive : amélioration passagère.

Le 15 juin 1933, soit un mois après son entrée à l'hôpital, la malade présente des signes de diabète insipide : polyurie, polydipsie. Un traitement antisiphilitique n'a rien donné. La selle turcique paraît agrandie sur un cliché radiographique.

La polyurie atteint quotidiennement 6 l. 500; l'excrétion uréique est de 2,14, celle du NaCl de 2,34 par litre. Examen du sang : rap-
vol. plasma
port ————— = 2,21; urée : 0 29; chlore plasma, : 3,53; Cl glo-
bulaire : 1,60; protéines : 72; sérine : 38; globuline : 34.
vol. globule

On fait une injection de post-hypophyse N° 4 Choay; le matin, la diurèse tombe à 3 litres; le lendemain, une piqûre le matin, une piqûre le soir; la diurèse descend à 750 cc. On associe ensuite post-hypophyse 1 cc. + thyroxine 1 mmgr.; diurèse : 3 l. 500. L'insuline à la dose de 15 unités ne produit rien; diurèse entre 6 et 7 litres.

L'extrait anté-hypophysaire Fournier n'agit pas non plus sur la diurèse. Dans la suite, la diurèse, sans aucun traitement, a plutôt tendance à baisser : 4 litres 500 par jour; l'adjonction à l'injection de post-hypophyse de sérum glucosé hypertonique intraveineux à la dose de 50 cc. provoque une diminution de la diurèse à 1,500, comme si on avait fait la post-hypophyse seule. La tension du L.C.R. n'a pas varié pendant vingt minutes, par l'injection de pituitrine.

B. TROUBLES DUS A L'EXCÈS D'HORMONE POST-HYPOPHYSAIRE LES ŒDÈMES HYPOPHYSAIRES

La post-hypophyse, en injection intra-veineuse, peut produire des phénomènes de choc; les phénomènes que nous allons décrire semblent absolument différents.

Walter-Kraus a rapporté deux observations d'œdème généralisé sans aucune lésion rénale, mais avec troubles hypophysaires cliniquement et anatomiquement contrôlés.

En 1922, Rowntree a vu apparaître, chez des malades atteints de diabète insipide et traités par la rétropituitrine, devenus oliguriques mais ayant continué à boire beaucoup, des symptômes qu'il rattache à « l'intoxication par l'eau », « water-poisoning » de Larson-Weir et Rowntree, syndrome caractérisé par des œdèmes, des nausées, de la céphalée et des crampes.

Etienne et Girard, chez une brightique œdémateuse, ont produit par la post-hypophyse une anurie complète avec augmentation de poids.

Steinberg a rapporté un cas d'œdème généralisé avec anémie; l'autopsie montra l'existence d'une gliomatose du lobe postérieur.

Simien a observé deux cas de tumeur hypophysaire avec œdème généralisé.

Lesne, Lièvre et Boquien ont vu survenir, chez un enfant atteint de diabète insipide par xanthomatose cranio-hypophysaire (maladie de Schuller-Christian), ayant pris 2 cgr. de poudre de lobe postérieur par voie nasale, une bouffissure de la face, une infiltration profonde des téguments ne prenant pas le godet, une ascite, un hydrothorax bilatéral, de la torpeur et de la somnolence confinant au coma, une augmentation de poids considérable; les phénomènes ont cédé rapidement.

C.-I. Parhon vient de décrire récemment un syndrome hyperhydropexique ou hyperrétro-hypophysaire, opposé à celui du diabète insipide, et caractérisé par la diminution de la quantité des urines, l'augmentation de leur densité, la diminution de la soif, la rétention exagérée de l'eau ingérée, d'où tendance à l'infiltration des tissus, augmentation de poids, retard de l'élimination de l'eau ingérée, accroissement de la durée de résorption de la boule d'œdème. Il en a observé un cas personnel, dans lequel des injections d'un diurétique mercuriel donnèrent d'excellents résultats.

Cliniquement, on peut donc observer un syndrome de rétention d'eau dû à l'excès d'hormone post-hypophysaire. Expérimentalement, nous verrons ultérieurement qu'il existe de nombreuses preuves de l'action œdématogène de la rétropituitrine.

C. LA CACHEXIE HYPOPHYSAIRE

Les troubles du métabolisme de l'eau, associés à des troubles du métabolisme des graisses, existent dans la cachexie hypophysaire du type Simmonds et dans la hypodystrophie progressive ou maladie de Barraquer-Simmonds, affections qu'on range actuellement dans le groupe des syndromes hypophysaires.

Le sujet atteint de cachexie hypophysaire est très maigre, sa peau est sèche, il présente des signes nets de déshydratation, des rides, des symptômes de vieillesse précoce.

Zondek pense que la cachexie hypophysaire et le diabète insipide sont des syndromes d'ordre contraire; il montre que dans la cachexie, l'épreuve de Volhard n'est suivie pendant vingt-quatre heures que de l'élimination de 100 cc. d'urine, comme s'il y avait « faim des tissus ». Pour lui, la cachexie serait l'opposé du diabète insipide et serait due à l'hypersécrétion du lobe postérieur; elle serait pour le diabète insipide ce que la maladie de Basedow est au myxœdème.

Mais nous avons vu plus haut qu'on a décrit un syndrome d'hyperrétro-hypophysie avec œdème qui semble bien plus opposé encore au diabète insipide que ne l'est la cachexie hypophysaire. Celle-ci a d'ailleurs été observée, associée au diabète insipide (Marinesco et Parhon).

La tendance actuelle est d'admettre que la cachexie hypophysaire est due à la destruction du lobe antérieur de l'hypophyse. Elle est améliorée par l'opothérapie hypophysaire totale: Calder a rapporté un cas d'amélioration considérable par l'extrait de lobe antérieur.

Le lobe antérieur jouerait donc aussi son rôle dans le métabolisme de l'eau, peut-être par déficience de l'hormone excito-thyroïdienne (Aron). On a observé en effet dans la cachexie hypophysaire des symptômes d'hypothyroïdie : peau sèche, chute des cheveux, des sourcils et des poils, hypothermie, diminution du métabolisme basal.

Hann, Cushing et Tel, d'autre part, ont montré que le lobe antérieur exerçait une action diurétique : Cushing et Tel notamment, ont obtenu une augmentation de la diurèse dans des proportions considérables, jusqu'à dix fois le volume primitif, avec diminution parallèle de la densité urinaire.

CHAPITRE VII

Maladies du foie et troubles de la diurèse L'ascite; les œdèmes hépatiques

Le foie, la principale glande annexe du tube digestif, reçoit par la veine porte les aliments plus ou moins transformés; il ne les abandonne à la circulation générale qu'après les avoir profondément modifiés lui-même (fonctions glycogénique, uropoïétique, etc.). Pour ces raisons, le foie doit jouer un rôle important dans le métabolisme de l'eau, véhicule de tous les produits absorbés et excrétés. La clinique nous montre en effet l'existence des troubles de la diurèse et d'œdèmes d'origine hépatique.

A. FOIE ET DIURÈSE

1^o Modification de la diurèse dans l'insuffisance hépatique

Nous ne décrivons pas en détail les troubles de l'excrétion rénale dans l'insuffisance hépatique. Ils sont dus à l'atteinte du foie lui-même, soit à l'hypertension portale, soit à une insuffisance rénale fonctionnelle secondaire aux troubles hépatiques.

L'oligurie est constante dans les cirrhoses; l'élimination azotée et phosphatique est aussi considérablement diminuée. De plus, l'élimination urinaire est inégale (anisurie) et tardive (opsiurie).

Dans les affections hépatiques autres que les cirrhoses, les troubles urinaires sont surtout prouvés par les épreuves de diurèse provoquée. Pick et Wagner montrent que chez un enfant porteur de tumeur du foie, l'épreuve de diurèse produit une sécrétion urinaire de beaucoup inférieure à celle d'un enfant normal. Pozzi fait absorber à certains malades 500 cc. d'eau et recueille les urines toutes les trente minutes. Dans les ictères infectieux légers, la courbe est presque normale, à part une légère rétention; dans les ictères syphilitiques bénins, l'élimination est retardée; dans les cirrhoses avancées avec ascite, il y a rétention complète; dans la lithiase et les ictères hémolytiques, l'épreuve de l'eau est normale.

2° Action de l'extrait hépatique sur la diurèse

L'extrait de foie en injections sous-cutanées augmente nettement la diurèse dans l'insuffisance hépatique, dans les cirrhoses, dans certaines affections non hépatiques comme l'anémie pernicieuse et les cardiopathies (Porges), dans certaines néphrites graves (Groszman).

Dans deux observations personnelles, nous avons obtenu, par des injections quotidiennes sous-cutanées d'extrait hépatique Choay, une augmentation nette de la diurèse. Dans le premier cas, il s'agissait d'une cirrhose de Laënnec; la diurèse est passée de 800 à 1.500 cc. Le deuxième malade était atteint de polynévrite alcoolique avec insuffisance cardiaque et signes d'insuffisance hépatique; la diurèse passa de 1.500 à 2.300 cc.

B. FOIE ET OEDÈMES

1° *Il existe des œdèmes d'origine hépatique*

Il y a longtemps que Hanot disait : « Il y a un œdème hépatique comme il y a un œdème rénal ». Dans plus de 75 % des cas, l'ascite de la cirrhose est associée à d'autres œdèmes. Les œdèmes peuvent même quelquefois précéder le développement de l'ascite; c'est un fait actuellement bien connu et qui a été décrit par Monneret, Hanot, Gilbert et Presles. Le Damany a d'autre part rapporté l'observation d'un malade qui se présentait comme un rénal, mais tout traitement échoua; l'autopsie montra l'existence d'une cirrhose.

Les premiers auteurs ont attribué ces œdèmes à des compressions veineuses, à la compression de la veine cave (Murchison), de la veine porte (Bright, Becquerel et Grisolle, Trousseau). Giovanni attribuait l'œdème préascitique de Presles à une phlébite sténosante de la veine cave inférieure par inflammation de la capsule de Glisson. Actuellement, par suite de vérifications anatomo-pathologiques et d'expériences démontrant l'existence de compression veineuse sans œdème, on attribue aux œdèmes hépatiques une origine dyscrasique. On a incriminé les autolysats hépatiques exerçant sur le rein une action inhibitrice (Roger et Le Damany); Govaerts fait jouer un tout premier rôle aux modifications des protéines sanguines.

L'ascite elle-même, qu'on attribuait autrefois à l'hypertension portale, est considérée actuellement comme un œdème refoulé dans la cavité péritonéale par l'hypertension portale.

Les observations de Villaret, de Chauffard, de Lemierre et Levesque montrant le balancement qui existe entre les œdèmes périphériques et l'ascite, prouvent que le rôle de l'hypertension portale dans la pathogénie de l'ascite n'est qu'un rôle de localisation et non de production. Il est impossible de produire de l'ascite par la compression lente expérimentale de la veine porte; il existe des cirrhoses atrophiques anascitiques (Gilbert et Lereboullet); l'hydrothorax est relativement fréquent; tous ces arguments sont invoqués en faveur de l'origine dyscrasique de l'ascite. Nous verrons plus loin que l'ascite cirrhotique s'accompagne d'un syndrome biologique spécial qu'on retrouve dans les autres œdèmes.

L'œdème peut d'ailleurs exister dans des affections hépatiques autres que les cirrhoses. On l'a signalé dans le cancer du foie, dans le kyste hydatique du foie. Gate, Barral et Aulagnier ont rapporté une observation d'œdème prémonitoire à une apparition d'ictère catarrhal: l'œdème disparut trois jours avant l'apparition de l'ictère.

2° Action de l'extrait de foie sur les œdèmes

L'injection d'extrait hépatique, par l'augmentation de diurèse qu'il produit, provoque une diminution et quelquefois une véritable fonte des œdèmes. Le fait a été signalé dans les œdèmes cardiaques et dans l'anémie pernicieuse avec œdème (Porges), dans les néphrites (Groszman).

Dans les cirrhoses, il ne faut pas trop compter sur la résorption de l'ascite. L'extrait de foie ne fait pas mieux dans ce cas que les autres diurétiques: CaCl_2 , théobromine, sels mercuriels.

Son action n'est que passagère; on devra souvent, dans la suite, recourir à la paracentèse.

A la suite de l'observation de Groszman de néphrite chlorurémique grave guérie par l'extrait hépatique, d'une observation semblable de Mouriquand et Bernheim, certains auteurs ont posé nettement le problème de l'insuffisance hépatique dans la pathogénie de la néphrose lipoidique (Puig et Crevat, Mouriquand et Bernheim, Péhu) : on observait souvent dans la néphrose des signes d'insuffisance hépatique : troubles digestifs, urticaire, gros foie, tête de méduse, dégoût pour les graisses et les œufs; d'autre part, Péhu et M^{lle} Roubier ont obtenu, par des injections sous-cutanées ou intraveineuses d'extrait hépatique, une amélioration nette de la néphrose lipoidique : diminution de l'œdème et de l'ascite, augmentation de la diurèse, diminution de l'albuminurie.

· CONCLUSIONS

Les troubles de la diurèse et l'existence d'œdèmes dans les affections hépatiques prouvent bien le rôle du foie dans le métabolisme de l'eau. L'œdème hépatique et l'ascite sont d'origine dyscrasique.

La question est d'ailleurs plus complexe qu'on ne le croirait au premier abord. Des travaux récents ont prouvé que la même cause qui sclérosait le foie pouvait atteindre pareillement de nombreux organes intervenant dans les échanges hydriques : pancréas, rate, tissu réticulo-endothélial, surrénales (Klippel et Lefas, Chevallier), thyroïde et ovaire (Laignel-Lavastine, Troisier et Boquien).

LE PANCREAS

CHAPITRE VIII

Insuline et diurèse. Œdèmes insuliniens

Le rôle du pancréas dans le métabolisme de l'eau est sans doute moins évident que celui de la thyroïde, de l'hypophyse et du foie. Mais il paraît évident que tout organe qui exerce quelque action métabolique doive agir sur les échanges de l'eau dans l'organisme; le pancréas, dont la sécrétion interne dirige le métabolisme du glucose, ne fait pas exception; l'insuline, en permettant aux tissus de fixer le glucose et de l'assimiler, doit *à priori* retenir l'eau dans ces mêmes tissus.

On connaît la polyurie et la polydysie du diabète; en même temps qu'elle diminue la glycosurie, l'insuline agit sur ces symptômes; mais ces faits sont trop connus pour que nous nous y arrêtions; nous insisterons plutôt sur le rôle antidiurétique joué par l'insuline dans certains diabètes insipides, et sur les œdèmes insuliniens.

A. RÔLE ANTIDIURÉTIQUE DE L'INSULINE

Le diabète insipide peut s'accompagner de glycosurie par lésion infundibulo-tubérienne ; il est plus fréquent de constater dans la polyurie hypophysaire, de légers troubles du métabolisme du sucre, tels que légère hyperglycémie, ou glycosurie provoquée. En raison de ces rapprochements des deux diabètes sucré et insipide, il était à prévoir qu'on rechercherait l'action de l'insuline sur la polyurie du diabète insipide.

L'insuline aurait donné des succès à certains auteurs : Villa en 1924, Klein et Holzer en 1927. Ces derniers auteurs insistent sur ce fait que l'insuline n'agit que dans certains cas, dans les polyuries sans lésion hypophysaire, dans les cas où la rétropituitrine n'agit pas. L'oligurie ne se produit que si on donne au malade des hydrates de carbone en même temps que l'on pratique l'injection d'insuline ; sinon, celle-ci aurait au contraire une action diurétique. Introzzi confirme l'action anti-diurétique de l'insuline, il montre que son action est variable et de courte durée.

Pellegrini essaye de préciser la question. Selon lui, l'insuline n'agit que dans certaines formes de diabète insipide, dans les formes où le pouvoir de concentration du rein est normal : l'insuline diminue alors le volume de l'eau excrétée sans modifier la concentration de l'urine en urée et en chlorures. La rétropituitrine, au contraire, élèverait le pouvoir de concentration du rein et n'agirait que dans les formes où ce pouvoir est diminué ; en même temps que la diminution de la diurèse, elle produit une augmentation de la concentration de l'urine en urée et en chlorures.

Chez les sujets normaux, Lœper, Lemaire et Ravier montrent que l'injection d'insuline, après une oligurie passagère, provoque une polyurie qui apparaît deux, trois et même quatre heures après l'injection.

B. ŒDÈMES DUS A L'INSULINE

Blum et Schwaab, en 1923, rapportent des cas d'œdèmes survenus chez des diabétiques traités par l'insuline. L'année suivante, Widal, Abrami, Weill et Laudat signalent le même fait.

Les observations se multiplient dans la suite, et l'on a fortement tendance à rapporter l'œdème insulinien à un choc hémoclasique (Mauriac). Lereboullet, Lelong et Frossard publient un cas d'érythrodermie œdémateuse insulinienne. Maurice Raynaud et Lacroix ont vu survenir au cinquante-sixième jour d'une cure insulinienne, un œdème avec signes nets d'anaphylaxie, coexistence d'urticaire. Il est possible que l'anaphylaxie explique certains œdèmes provoqués par l'insuline; elle ne peut, à notre avis, suffire à l'explication de toutes les observations et de tous les phénomènes observés. C'est ainsi que Doré publie une belle observation de diabète sucré acidotique avec polyurie de 13 l. 500, dans lequel l'insuline réduisit la diurèse, provoqua de l'œdème, de l'ascite et une augmentation de poids. Rathery, d'autre part, décrit l'obésité insulinienne survenant après une cure prolongée, exclusivement chez les filles atteintes de diabète grave; l'auteur la rapporte à la fois à une fixation d'eau par les tissus et à des troubles du méta-

bolisme des graisses. On a rapporté des observations de néoplasme langheransien avec obésité et œdème.

Enfin, nous verrons plus loin que les auteurs ont constaté une augmentation de l'hydrémie après les injections d'insuline. La pathogénie de cette rétention aqueuse peut être double; toute réserve de glycogène entraîne une rétention d'eau (Zunz); l'insuline combat l'acidose, et les acides diminuent la teneur des tissus en ion Na (Blum).

Il ne faut d'ailleurs pas oublier qu'avant l'emploi de l'insuline, on avait déjà signalé les œdèmes chez les diabétiques; et maintenant encore, en dehors de tout traitement insulinien, on peut en rencontrer. Ils sont dus soit à la cachexie, soit à des lésions rénales, cardiaques ou hépatiques associées, soit à la rétention de l'ion Na après un traitement bicarbonaté (Blum).

C. ACTION DIFFÉRENTE DE L'INSULINE

DANS CERTAINES AFFECTIONS CARDIAQUES, HÉPATIQUES ET RÉNALES

Chose curieuse, toute sécrétion interne apparaît comme amphotrope; nous avons déjà signalé ce fait que la thyroïde pouvait diminuer la diurèse, et que la rétropituitrine pouvait au contraire augmenter le volume urinaire. De même l'insuline peut être diurétique. Cet amphotropisme est peut-être dû à l'union intime qui existe entre les glandes endocrines et le système vago-sympathique, l'action de celui-ci étant fort variable selon l'état de réceptivité du sujet et suivant le mode et le lieu d'excitation.

En tout cas, l'insuline, dans certaines insuffisances hépatiques, dans des cirrhoses, des ictères, dans certaines anémies, a pu augmenter la diurèse et faire diminuer l'œdème.

Dans la néphrose lipoïdique, Shih Hao, Mills, Martinez auraient obtenu des succès par l'extrait pancréatique. Enfin, l'on connaît les bons effets de l'association insuline-glucose dans l'insuffisance cardiaque.

LES GLANDES SURRENALES

CHAPITRE IX

A. TROUBLES RÉNAUX DANS LA MALADIE D'ADDISON

Les modifications de la diurèse dans la maladie d'Addison sont fort peu importantes. Cependant, Rosenow, qui a étudié le fonctionnement rénal dans cette maladie, aurait trouvé des troubles du pouvoir de concentration du rein à l'égard des chlorures et de l'urée.

Sicard et Hagnenau, en 1914, rapportent l'observation de deux addisonniens ayant présenté une azotémie considérable sans grandes lésions histologiques des reins. Mozer déclare avoir observé trois cas graves de maladie d'Addison avec augmentation de l'urée sanguine et sans lésion rénale.

B. ADRÉNALINE ET DIURÈSE

Les effets de l'adrénaline sur la diurèse ont surtout été recherchés expérimentalement chez l'animal. Nous y reviendrons ultérieurement.

René Porak et Phang Missao ont essayé l'action de divers extraits glandulaires sur la diurèse dans un cas de béribéri; l'injection de 1 cc. d'extrait de médullaire surrénale abaisse le débit urinaire, mais beaucoup moins que l'injection de post-hypophyse; cette action serait due à une vaso-constriction des artères rénales.

Greppi et Parino ont constaté chez l'homme, après une injection intramusculaire de 1 mmgr. d'adrénaline, une réduction considérable de la diurèse (30 à 40 % de la quantité d'urine), avec diminution de la teneur de l'urine en chlorures.

C. L'ŒDÈME PULMONAIRE ADRÉNALINIQUE

L'œdème aigu du poumon survenant à la suite d'une injection un peu brutale d'adrénaline, quelque rare qu'il puisse être, n'en est pas moins classique, et Josué alla jusqu'à proposer la théorie surrénalienne de l'œdème pulmonaire. Celui-ci est probablement dû dans ce cas à l'action vaso-motrice de l'adrénaline dans la petite circulation.

C'est probablement d'ailleurs par ce processus uniquement, que l'adrénaline agit sur le métabolisme de l'eau. C'est une action purement mécanique. Elle agit sur le facteur : pression hydrostatique.

CHAPITRE X

Autres glandes à sécrétion interne

A. LES PARATHYROÏDES

On a décrit des crises de polyurie dans la tétanie; mais Gley a montré que le plus souvent, la durèse était diminuée; Kishi a insisté sur la baisse de la densité urinaire. L'albuminurie a souvent été signalée.

Mac Cann a rapporté trois observations d'œdème généralisé d'origine rénale, dans lesquelles l'injection d'extrait parathyroïdien Collip produisit une diurèse très abondante avec fonte des œdèmes. Mason avait signalé un résultat analogue dans les néphrites. Meakins a employé avec succès l'extrait parathyroïdien dans la néphrose lipoïdique.

L'extrait parathyroïdien serait donc diurétique; cette action s'explique vraisemblablement par le rôle actuellement bien connu des glandes parathyroïdes dans le métabolisme du calcium. La tétanie s'accompagne d'hypocalcémie; l'extrait parathyroïdien produit de l'hypercalcémie, et les sels de calcium sont diurétiques.

B. TESTICULES

Cornil et Jochum ont montré que l'extrait spermatogénétique diminuait la polyurie et la glycosurie du diabétique. Etienne-Cornil et Jochum, chez des sujets non diabétiques, ont constaté que l'extrait spermatogénétique exerçait une action inverse : augmentation de l'élimination hydrique.

C. OVAIRE

A la période de la ménopause, les femmes deviennent facilement obèses et présentent quelquefois des œdèmes. Mais peut-être faut-il invoquer dans ce cas autant l'insuffisance thyroïdienne que l'insuffisance ovarienne. Nous ne connaissons guère d'observation d'œdèmes guéris uniquement par l'opothérapie ovarienne ; bien souvent l'opothérapie thyroïdienne lui est associée.

Chez des personnes normales, la folliculine ne semble exercer aucune action sur la diurèse. Dans certains diabètes insipides, la folliculine à hautes doses est antidiurétique. Rathery avait observé un cas de rémission temporaire du diabète insipide pendant une grossesse. Duvoir, Pollet et Marcel Cachin publient une observation analogue : le lendemain de l'accouchement, la diurèse, qui était redevenue sensiblement normale à la fin de la grossesse, a atteint de nouveau 12 litres. Aussi, Troisier injecte-t-il, dans le diabète insipide, des quantités

considérables de folliculine de 1.000 à 7.500 unités rats par jour à doses croissantes; la diurèse subit une diminution remarquable. La folliculine en excès provoquerait-elle des modifications hypophysaires comme l'ont soutenu Brouha et Simonnet?

D. Y A-T-IL DES HORMONES D'ORIGINE INTESTINALE?

On sait que l'eau ingérée produit une diurèse plus abondante et plus rapide que si elle était introduite dans l'organisme par voie parentérale. Cow a attribué ce fait à ce que l'eau, en traversant la paroi intestinale, s'y chargerait de substances dont l'effet serait diurétique et qu'il serait possible d'extraire de la muqueuse de l'estomac, du duodénum et du jéjunum. Un tel extrait injecté chez le chien détermine une diurèse immédiate de faible densité, mais une diurèse tardive beaucoup plus importante et comparable en tout point à celle qui résulte de l'ingestion d'une grande quantité d'eau.

CHAPITRE XI

L'influence des glandes endocrines sur les œdèmes angioneurotiques et sur l'éclampsie

A. LES OEDÈMES ANGIONEUROTICIQUES

1° *L'œdème de Quincke* ou urticaire géante et l'urticaire banale sont des lésions analogues provoquées par l'infiltration œdémateuse du tissu cellulaire sous-cutané et du derme. Ces deux affections ont une pathogénie fort discutée ; on les rattache d'ordinaire à l'anaphyllaxie, mais l'anaphyllaxie survient sur un terrain particulier souvent dysendocrinien. L'insuffisance hépatique est considérée comme relativement fréquente dans l'urticaire, par insuffisance protéopexique. Mussio-Fournier et Sénane ont encore rapporté récemment une observation d'œdème de Quincke et d'asthme coexistant avec un kyste hydatique du foie.

La glande thyroïde est également souvent atteinte, soit qu'il s'agisse d'hypothyroïdie légère, soit plus souvent peut-être d'hyperthyroïdie. Kiek a signalé l'œdème de Quincke dans le myxœdème. Sattler l'a constaté dans la maladie de Basedow ; Léopold Lévi et Rotshild en rapportent quelques observations dans l'instabilité thyroïdienne.

Dans une observation de Sabrazes, un œdème « a frigore » de la face et du cou coexistait avec des troubles thyroïdiens et ovariens. May, qui considère ces œdèmes angioneurotiques comme des ectosymphathoses, en publie quelques cas avec symptômes d'hypothyroïdie légère.

Le rôle des autres glandes est peut-être moins évident. L'insuffisance ovarienne cependant peut expliquer certains œdèmes actifs survenant à la ménopause et après hystérectomie (May). L'hypophyse a pu ainsi être incriminée dans une observation de May, où il y avait polyurie et acromégalie. Les heureux effets de l'adrénaline en injections sous-cutanées, ou de l'éphédrine *per os* dans certains accès anaphyllactiques, dans l'asthme par exemple, devaient faire penser à l'insuffisance médullo-surrénale. Brown signale que le meilleur traitement de l'urticaire et de l'œdème angioneurotique est l'injection sous-cutanée d'adrénaline, ou l'éphédrine par voie buccale.

2° *L'hydarthrose périodique* se rapproche beaucoup des œdèmes angioneurotiques; en réalité, c'est un œdème actif de la synoviale des articulations. Elle apparaît brusquement chez des jeunes femmes, elle disparaît aussi rapidement; elle atteint le genou, la hanche, le coude, etc... Elle survient pour la première fois souvent à la puberté, revient ensuite à date fixe; les accès disparaissent souvent pendant la grossesse.

La coexistence de troubles endocriniens est fréquente. Lowenthal, au moment d'un accès, constate l'existence de tachycardie, de palpitation, d'exophtalmie. Dans un cas de Pletzer, il existait des signes nets de maladie de Basedow.

Ribierre, au contraire, constata plutôt des signes d'hypothyroïdie : bouffissure du visage, sans godet, épaissement, infiltration de la région dorsale de la main sans œdème vrai; l'extrait thyroïdien améliora considérablement le malade, les

crises diminuèrent d'intensité, leur période fut rompue, finalement la guérison fut obtenue.

3° Nous ne ferons que signaler certains œdèmes qu'on a parfois considérés comme d'origine endocrinienne. *Le trophœdème chronique de Meige*, œdème dur, élastique, segmentaire, a été rattaché par Hertoghe à des altérations thyroïdiennes. Mac Guire et Zeek viennent de publier un cas d'*œdème chronique héréditaire* des extrémités ou maladie de Milroy; la selle turcique était élargie et les organes génitaux atrophies. *La maladie de Dercum* ou obésité douloureuse est précédée d'un stade d'œdème, et dans le cours de la maladie, on peut observer des œdèmes localisés, des congestions cutanées, de l'hyperhydrose; anatomiquement, quatre fois sur cinq, on a trouvé des lésions thyroïdiennes et hypophysaires (Dercum, Guillaïn et Alquier); l'opothérapie l'améliore souvent.

Nous avons tenu à grouper dans un même chapitre ces diverses affections, parce qu'elles surviennent souvent sur un terrain endocrinien. Mais le trouble glandulaire n'est souvent qu'une petite partie de la question, et l'opothérapie, qu'on devra toujours employer, ne produit que des résultats fort inconstants.

B. LES THÉORIES GLANDULAIRES DE L'ÉCLAMPSIE

La pathogénie de l'éclampsie ou, d'une façon plus générale, de la toxémie gravidique, se manifestant par de l'hypertension, de l'albuminurie, de l'oligurie et de l'œdème, n'est guère plus connue que celle des œdèmes vaso-moteurs. A côté des théories rénale, intestinale, ovulaire, etc., il existe des théories glandulaires qu'on a tendance à mettre au premier plan actuellement.

1° *Théorie hépatique*

Comme pour l'œdème anaphyllactique, l'insuffisance hépatique doit être mise au premier plan (Pinard). Toute toxémie gravidique s'accompagne de troubles hépatiques : glycosurie alimentaire, subictère, urobilinurie, élévation du coefficient de Maillard, acidose. Chez les femmes mortes d'éclampsie, les lésions hépatiques sont très marquées, le foie est le siège d'infarctus et d'hémorragies.

Tous ces faits sont trop connus pour que nous les décrivions en détail. Nous dirons seulement que ces lésions paraissent en général secondaires et non primitives. La cause primordiale de l'éclampsie n'est donc pas dans le foie.

2° *Théorie thyroïdienne*

Expérimentalement, on a pu montrer qu'il existait des relations importantes entre l'éclampsie et l'insuffisance thyroïdienne.

Verstroeten et Vander Linden, Jeandelize ont réalisé chez des femelles pleines une véritable éclampsie par thyroïdectomie, l'injection sous-cutanée d'extrait thyroïdien supprimant les troubles. Massini a confirmé les résultats de ces expériences : chez quinze chiennes, la thyroïdectomie produisit treize fois l'éclampsie.

Cliniquement, les arguments sont aussi nombreux. Chez la femme enceinte, vers le cinquième ou le sixième mois, apparaît généralement une hypertrophie thyroïdienne; Lange montre que si cette congestion thyroïdienne ne se produit pas, les femmes font plus facilement de l'albuminurie. Hergott et Fruhinsholz rapportent les observations de quatre myxœdémateuses frustes qui, devenant enceintes, présentèrent des signes d'auto-intoxication gravidique : deux autres de l'albuminurie et des œdèmes. Baldowsky, Percy signalent les bons effets de l'opothérapie thyroïdienne sur l'éclampsie. Plus récemment, Kusstner admet que dans l'éclampsie et la pré-éclampsie, il y a insuffisance thyroïdienne; il emploie dans ces cas la thyroxine et déclare avoir obtenu des résultats apparemment satisfaisants dans les troubles de la gravidité, moins nets dans l'éclampsie du post-partum. Sur quarante-huit malades, vingt-six fois il a obtenu une cessation des accès, une régression importante des œdèmes et une augmentation de la diurèse. Dans seize cas, les résultats furent moins nets; dans deux cas, l'effet fut nul. Dans les cas favorables, la tension artérielle ne dépassait pas 18, il y avait toujours de l'œdème et de l'albuminurie, la diurèse était faible et a nettement augmenté six à huit heures après le début du traitement. Dans la pré-éclampsie, les résultats furent plus favorables encore. Il conclut que la thyroxine agit surtout dans les cas où la rétention d'eau l'emporte sur l'hyperpression sanguine.

Nicholson affirmait que l'hypertension gravidique était due à un hyperfonctionnement surrénal habituel dans la grossesse, mais compensé normalement par l'hyperactivité thyroïdienne. C'est une pure hypothèse.

Il est plus logique d'admettre avec Lucien, Parisot et Richard que la thyroïde intervient dans l'apparition de

l'éclampsie par diminution de la diurèse et du métabolisme azoté.

Moreira ayant observé trois cas de goitre colloïde chez des femmes éclamptiques opérées ou autopsiées peu de temps après la mort, admet qu'il y a quelquefois hyperfonctionnement de la glande ; il faut dire dysthyroïdie et non hypothyroïdie. Il croit d'ailleurs à l'intervention de plusieurs facteurs : thyroïde, placenta, surrénales, foie, rein.

3° *Théorie parathyroïdienne*

On sait que la parathyroïdectomie fait apparaître des crises convulsives comparables à celles de l'éclampsie. Dans la grossesse, d'autre part, il existe assez souvent des signes d'insuffisance parathyroïdienne : tétanie, ostéomalacie, hypocalcémie. Aussi a-t-on rattaché l'éclampsie à l'insuffisance des parathyroïdes (Pépère). Massaglia montre que chez les chiens et les chats en état d'insuffisance parathyroïdienne, la gestation fait apparaître des accès de tétanie voisins de l'éclampsie humaine et annoncés par de l'albuminurie, avec lésions graves du foie et des reins ; le traitement par l'extrait parathyroïdien et les sels de calcium serait efficace. Il conclut que, normalement, les parathyroïdes neutralisent les corps toxiques produits au cours du catabolisme de la grossesse ; à côté de l'insuffisance hépatique et des lésions rénales, l'insuffisance parathyroïdienne jouerait donc un rôle.

Fruhinsholz et Parizot font remarquer à juste titre que beaucoup d'arguments invoqués ci-dessus ont peu de valeur, car les crises d'insuffisance parathyroïdienne ressemblent à la tétanie et non à l'éclampsie.

4° *Théorie surrénale*

Dans la grossesse, on a prouvé histologiquement qu'il existait une hypertrophie fonctionnelle des glandes surrénales. L'hypertension de la toxémie gravidique a été rapportée par Chirié à cette hyperépiphrie.

5° *Théorie hypophysaire*

La théorie de l'hyperfonctionnement de la post-hypophyse est plus acceptable que la théorie précédente.

L'injection à l'animal de fortes doses de vasopressine détermine d'ordinaire un syndrome très voisin de celui de l'éclampsie : oligurie allant jusqu'à l'anurie complète et pouvant s'accompagner d'albuminurie, hypertension artérielle modérée, parfois crises convulsives mortelles.

Anselmino et Hoffmann ont montré récemment que le sérum de femmes éclamptiques, débarrassé des protéines par ultrafiltration, se comporte vis-à-vis des animaux comme un extrait post-hypophysaire actif ; il détermine de l'anurie et de l'hypertension artérielle, et ce principe oligurique et hyperpresseur présente les mêmes caractéristiques que la vasopression. Le sang des femmes gravides non éclamptiques ne contient par contre aucune trace de vasopressine. Anselmino et Hoffmann croient que l'éclampsie est une véritable intoxication par la vasopressine, due à une hyperproduction hypophysaire. Morhardt, Kark admettent la même théorie.

CONCLUSIONS

Il est probable qu'il n'existe pas une pathogénie de l'éclampsie, comme il n'existe pas une pathogénie de l'anaphylaxie; les causes sont vraisemblablement multiples. Peut-être certaines lésions anatomiques, certains troubles glandulaires sont-ils secondaires; il est actuellement impossible de déterminer la cause primitive. On peut dire que dans l'éclampsie, il y a de l'insuffisance hépatique, de l'insuffisance rénale, de l'hypothyroïdie, de l'hyperactivité des surrénales et de l'hypophyse.



*DEUXIÈME PARTIE***PARTIE EXPERIMENTALE
ET BIOCHIMIQUE****FAITS ACQUIS**

Avant de donner les résultats de quelques expériences personnelles ayant trait à l'influence des extraits endocriniens sur le métabolisme de l'eau, nous résumerons les faits acquis par l'expérimentation et les recherches biochimiques.

CHAPITRE PREMIER**La thyroïde**

Pour chacune des glandes endocrines que nous étudierons, nous montrerons l'action sur le sang, l'action sur les tissus, sur la circulation, sur la diurèse.

A. ACTION SUR LE SANG

1° *Thyroïde et équilibre minéral*

a) *Chlore* :

Iversen et Hansborg constatent qu'après la thyroïdectomie, le chlorure de sodium est moins abondant dans le sang que normalement. Parhon et Derevici, chez des chiens parathyroïdectomisés, ont obtenu une légère augmentation du chlore globulaire, avec légère diminution du chlore plasmatique. Coelho et Rochetta, dans les mêmes conditions expérimentales, n'ont trouvé aucune modification.

Boothby, Sandiford et Slosse ont noté chez un myxœdémateux et après traitement par la thyroxine, une légère augmentation des chlorures sanguins, coïncidant avec une augmentation de l'urée et de l'azote non protéique. La thyroxinisation ou l'hyperthyroïdisation ont produit aussi de l'hyperchlорémie dans les expériences de Fujimaki et Hildebrandt, et celles de Parhon et Derevici; une augmentation du Cl globulaire dans les expériences de Coelho et Oliveira.

Tous ces résultats ne sont pas absolument concordants; il semble cependant qu'on doive conclure que l'extrait thyroïdien produit une augmentation au moins du chlore plasmatique, et peut-être une diminution du chlore globulaire, donc du chlore tissulaire.

b) *Sodium* :

Nous ne possédons que quelques chiffres d'Achard et Ornstein, obtenus chez des myxœdémateux : ils sont normaux.

c) *Calcium* :

— Chez les *myxœdémateux*, la calcémie est diminuée. Achard et Ornstein trouvent, chez douze myxœdémateux, une moyenne de 101 au lieu de 113 qu'ils donnent comme chiffre normal.

— Après *thyroïdectomie*, le chien présenterait une hypercalcémie selon Leites, Parhon et Derevici; une diminution de la calcémie de 35 % d'après Cheymol et Quinquaud. Chez le mouton éthyroïdé, la calcémie serait normale (Botchkareff et Danilova), légèrement inférieure à la normale (Werner).

— L'*hyperthyroïdisation*, chez l'animal, produit une augmentation légère de la calcémie (Roubier et Sarvonat, Heath Bauer et Aub, Parhon et Derevici, Anatole Blinoff).

Chez l'homme hyperthyroïdisé, Leicher observe une légère hypocalcémie; Aub, Bauer et Albright ne constatent pas de modification; Nina Trifon trouve une augmentation de 19 mmgr. en moyenne avec des doses de 0 gr. 10 à 0 gr. 50 d'extrait thyroïdien. L'hypercalcémie des chiens éthyroïdés serait temporairement supprimée par l'administration d'iodothyline à la dose de 0 gr. 5 par jour et pendant trois jours (Leites).

En résumé, les modifications de la calcémie sont inconstantes et toujours légères; quelques résultats sont discordants. Cela ne nous étonne guère, l'on sait en effet maintenant que la calcémie ne reflète nullement la teneur en calcium de l'organisme; un bilan calcique serait plus juste. Il semble néanmoins que l'extrait thyroïdien produise une légère augmentation de la calcémie.

2° *Thyroïde et protéines*

A cause des grandes modifications de la protéinémie observées dans la néphrose lipoïdique, on a beaucoup étudié les variations de l'équilibre protéique après thyroïdectomie et hyperthyroïdisation.

a) *Chez les myxœdémateux :*

Deusch, par la réfractométrie, a noté une augmentation de la concentration du sérum, donc une hyperalbuminémie.

Loeper, Lemaire et Tonnet dosent l'albumine totale par pesée, après précipitation par l'acide acétique à chaud et filtration ; ils séparent les globulines par le sulfate de magnésie à saturation et le précipitent à chaud ; ils évaluent la sérine par pesée. Chez les myxœdémateux, les chiffres qu'ils donnent sont à peu près normaux.

Jimenez Diaz, dans un cas, a trouvé de l'hypoalbuminémie. Mais, comme Loeper et ses collaborateurs, Maranon, dans trois cas de myxœdème grave, Achard et Ornstein dans douze cas et par la méthode de Howe, obtiennent des chiffres normaux.

b) *Après la thyroïdectomie :*

Jimenez Diaz et Moran, chez des chiens ayant subi une thyroïdectomie partielle, ont constaté une baisse des albumines totales, sans variation du quotient $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$, mais avec légère augmentation des pseudo-globulines.

Loeper, Lemaire, Lesure et Tonnet, par la méthode de dosage indiquée ci-dessus, et en opérant chez le chien, ont obtenu une augmentation des protéines totales, une diminution

$$\text{du rapport } \frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} \text{ par diminution relative de la sérine.}$$

Ces auteurs ont de plus étudié le sang afférent et le sang efférent de la glande thyroïde; il n'existe aucune différence en ce qui concerne le taux des albumines totales, mais la sérine est plus abondante dans le sang efférent que dans le sang afférent.

Mirande obtient également une diminution relative de la sérine après thyroïdectomie chez le chien. Rossignoli, M^{11e} Di Benedetto, M^{11e} Guerrero et E.-S. Di Benedetto emploient la technique de Howe; ils notent, après thyroïdectomie, une augmentation constante des protéines totales de 11 % en moyenne, une augmentation constante et plus marquée (21 %) des globulines, donc une diminution du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ (— 14 %).

Par contre, Coelho et Rocheta, par la méthode de dosages fractionnés par azotimétrie, en prenant le chiffre 6,95 comme coefficient azoté des globulines et 6,55 comme coefficient azoté de la sérine, n'ont trouvé, après thyroïdectomie totale, aucune diminution de la sérine ni des protéines totales.

c) Dans la maladie de Basedow :

Loeper, Merklen et Tonnet signalent une élévation du taux des albumines totales et surtout un accroissement de la sérine

$$\text{avec augmentation très nette du quotient } \frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}. \text{ Le trai-}$$

tement (radiothérapie, thyroïdectomie partielle) ramène ces chiffres vers la normale, la globuline augmente, mais la sérine ne s'abaisse pas toujours parallèlement.

Marcel Labbé, Nepveux et Ornstein emploient la méthode de Piettre et Vila avec le coefficient 6,50 pour la sérine, 6,95 pour la globuline; ils notent dans la maladie de Basedow une très légère diminution des albumines totales; la sérine est normale. Dans le goitre avec hyperthyroïdie, les albumines totales,

la sérine, le rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ sont normaux.

d) *L'hyperthyroïdisation :*

Loeper et ses collaborateurs, Di Benedetto ont montré que chez le chien et l'homme, la thyroxinisation produit une augmentation de la sérine, une baisse de la globuline, une élévation

du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$. Starlinger a obtenu, par l'injection

d'extrait thyroïdien, une diminution relative de la teneur du sang en fibrinogène et en globuline. Dans la néphrose lipoïdique, souvent le traitement thyroïdien relève le taux des protéines totales et augmente la sérine (Achard et Piettre, Achard, Bariety et Codounis). Malkin, chez le lapin, injecte de la thyroïde; il se produit une remarquable élévation de la pression osmotique des protéines; aussitôt qu'on arrête l'administration du produit, la pression osmotique revient à la normale.

Mais à côté de ces résultats positifs, d'autres auteurs (Coelho et Rocheta par exemple) n'ont trouvé aucune modification des protéines après hyperthyroïdisation.

En résumé, les résultats obtenus par les différents auteurs sont assez discordants. Les chiffres donnés par Loeper et ses collaborateurs, par Di Benedetto, indiqueraient nettement que la glande thyroïde intervient dans la formation de la sérine ou peut-être dans la destruction de la globuline, qu'il existe enfin une fonction protéocrasique du corps thyroïde, mais pourquoi d'autres auteurs infirment-ils ces résultats ? Cela tient sans doute à la multiplicité des techniques de dosage employées : réfractométrie, précipitation par l'acide acétique, méthodes de Howe, de Piettre et Vila, avec coefficients azotés différents pour chaque auteur.

3° Thyroïde et équilibre acide base

Dans la maladie de Basedow, pour Coelho, la réserve alcaline ne diminue pas, sauf dans le coma basedowien qui s'accompagne d'acidose ; pour Saida, au contraire, il y aurait diminution constante. Cantilo note aussi une diminution

L'hyperthyroïdisation produit une diminution de la réserve alcaline chez l'enfant (Macciotta), chez le lapin (Kuriyama), chez le chien (Parhon, Cahane et Ornstein). Une vingtaine de jours après la cessation du traitement, la réserve alcaline revient à son taux normal (Parhon, Cahane et Ornstein). Cantilo obtient une diminution considérable de la réserve alcaline des globules rouges par hyperthyroïdisation du lapin ; il attribue ce fait à une augmentation des échanges gazeux, entraînant une superproduction d'acides et une utilisation des substances tampons des globules rouges.

4° *Thyroïde et coefficient lipocylique*

a) *Cholestérine :*

Il y a augmentation de la cholestérinémie dans le myxœdème (Parhon, Epstein et Lande, Ornstein), après thyroïdectomie (Onizawa, Sakurāi, Parhon et Derevici, Bernardbeig, Gherta Werner, Heekseher, etc.).

Il y a hypocholestérinémie dans la maladie de Basedow (Epstein et Lande, Nicholls et Perlzweig, Guy Laroche) et après hyperthyroïdisation (Anatole Blinoff, Sestino, M. et M^{me} Max Lévy). M. et M^{me} Max Lévy ont traité par l'opothérapie thyroïdienne, des sujets atteints d'hypercholestérinémie, à l'exclusion de malades œdémateux ou atteints de néphrose lipoïdique; l'extrait thyroïdien et la thyroxine par voie buccale ne donnent pas de résultats constants; par contre, les injections intraveineuses de thyroxine amènent régulièrement un abaissement rapide et important de la cholestérine jusqu'à 35 et 40 % du taux initial.

b) *Lipémie :*

Chez l'homme basedowien, il y a hypolipémie (Epstein et Lande, Nicholls et Perlweig). L'hyperlipémie alimentaire provoquée chez le basedowien est plus courte que chez l'homme normal (Bing et Heekseher).

L'hyperthyroïdisation détermine chez le lapin normal, à dose unique une hypolipémie, et à doses répétées, d'abord une hypolipémie, puis une hyperlipémie portant sur le taux du

cholestérol, des acides gras et de la lécithine (Sakurai). L'hypolipémie après hyperthyroïdisation est signalée aussi par Parhon et Ornstein, Sestini, Kohno. La lipémie provoquée par l'ingestion d'acide oléique chez le chien subit une diminution par thyroxinisation préalable (Alpern, Turkewitsch et Besuglow).

En résumé, l'hypothyroïdie s'accompagne d'hypercholestérinémie et d'hyperlipémie; l'hyperthyroïdie, au contraire, s'accompagne d'hypocholestérinémie et d'hypolipémie.

5° *Thyroïde et hydrémie*

Nous avons signalé, dans le préambule, les diverses méthodes employées pour évaluer l'hydrémie; toutes sont sujettes à critique; il semble cependant que de l'ensemble des travaux effectués à ce sujet, il soit possible de déduire quelques conclusions.

La thyroïdectomie détermine, chez l'animal, une diminution de l'eau du sang (Hammet; Parhon, Marza et Cahane).

Brown et Weith ont montré que l'extrait thyroïdien produit chez les obèses une dilution du sang. Fujimaki et Hildebrandt constatent que chez le lapin, 1 milligramme de thyroxine, administré dans la veine, détermine, trois heures après l'injection, une hyperhydrémie importante pouvant atteindre 130 à 140 % de l'hydrémie initiale. Boothby, Sandiford et Slosse avaient par ailleurs montré que chez le myxœdémateux traité par la thyroxine, le taux de l'hémoglobine s'abaisse puis devient à son taux initial; ils attribuaient cette variation à des modifications de l'hydrémie.

6° *Thyroïde et volume du sang*

Le volume du sang circulant dépend de l'état de réplétion ou de déplétion des organes « réservoirs ». Wislicki a montré que la régulation de ce processus dépendait de l'activité thyroïdienne. Chez le myxœdémateux ou l'animal éthyroïdé, les organes réservoirs ne se vident plus sous l'influence du travail musculaire, de l'intoxication oxycarbonée, comme ils le feraient normalement. Chez l'hyperthyroïdien, les organes réservoirs ne jouent plus leur rôle puisque, par suite de la mobilisation des réservoirs sanguins, ils ne sont plus isolés de la circulation.

Daniel attribue l'augmentation de la masse du sang, provoquée par l'extrait thyroïdien, à une augmentation du plasma, une hyperplasmie.

Mazzueco étudie le débit circulatoire chez l'homme normal et pathologique; il montre qu'alors que chez l'homme normal le débit circulatoire est de 60 à 90 par unité de surface, dans la maladie de Basedow on trouve des débits variant de 140 à 180. L'auteur attribue cette augmentation de débit à une vasodilatation périphérique; l'insuffisance cardiaque de la maladie de Basedow en serait la conséquence.

7° *Thyroïde et propriétés physiques du sang*

Les propriétés physiques du sang, vitesse de sédimentation des hématies, viscosité, tension superficielle, index réfractométrique, dépendent en grande partie de la teneur du sang en eau, albumine et sels; aussi nous signalerons rapidement les rapports qu'elles présentent avec la sécrétion thyroïdienne.

a) *Index réfractométrique :*

L'index réfractométrique est plus grand chez le myxœdémateux (Deusch) après thyroïdectomie (Hammet). Il est plus petit chez l'hyperthyroïdien (Deusch) et après administration de thyroïde (Hammet, Frowein).

b) *Viscosité sanguine :*

La viscosité du sérum est plus grande chez le myxœdémateux que chez l'homme normal (Neuschlosz) ; l'administration de thyroïde la ramène à la normale (Deusch). La viscosité diminue dans la maladie de Basedow (Neuschlosz) et après hyperthyroïdisation (Frowein, Di Benedetto).

c) *Tension superficielle du plasma :*

La tension superficielle du plasma a été étudiée chez le cobaye par Wilhelmj et Fleisher, après thyroïdectomie et après hyperthyroïdisation, au moyen du tensiomètre de du Nouy.

La thyroïdectomie l'élève progressivement jusqu'à un maximum atteint vers le vingt-deuxième jour ; par contre, l'hyperthyroïdisation l'abaisse.

d) *Vitesse de sédimentation des hématies :*

La vitesse de sédimentation des hématies s'accroît par hyperthyroïdisation ; elle diminue par thyroïdectomie (Uyeno, Tschernosatskaya). Les résultats ne sont pas identiques pour tous les animaux ; c'est ainsi que chez le chat, le lapin et le

cobaye, la thyroïdectomie déterminerait une augmentation de la vitesse de sédimentation. Selon Abelin et Sato, l'hyperthyroïdisation agit en deux phases : une première phase accélératrice, une dernière phase où les valeurs de la vitesse redeviennent normales malgré le maintien de l'hyperthyroïdisation.

B. ACTION SUR LES TISSUS

1° *Thyroïde et équilibre minéral des tissus*

a) *Chlore :*

Iversen et Hansberg montrent qu'après la thyroïdectomie, le chlorure de sodium est retenu dans les tissus en plus grande quantité que normalement. Cette rétention tissulaire coïncide avec une hypochlorurémie.

L'hyperthyroïdisation mobiliserait l'ion Cl et l'ion Na (Gollwitzer, Meier et Bröcker).

b) *Calcium :*

Chez le chat, le chien, le cobaye et le lapin hyperthyroïdés, il n'existe aucune variation dans la teneur en calcium du muscle quadriceps : dans le foie, la variation est irrégulière (Cahane) ; il existe une légère diminution dans le myocarde (Parhon et Cahane).

Chez les animaux thyroparathyroïdectomisés, il se produit une diminution du calcium de la peau et de l'humeur aqueuse

(Parhon et Werner) ; mais il est fort probable que dans ces expériences, la parathyroïdectomie joue le principal rôle.

Gollwitzer, Meier et Bröcker n'ont constaté aucune mobilisation du calcium tissulaire après hyperthyroïdisation. Par contre, Sarvonat et Roubier ont constaté que l'extrait thyroïdien administré pendant plusieurs mois au cobaye provoquait une diminution des rapports $\frac{\text{Ca O squelettique}}{\text{Ca O tissulaire}}$ et $\frac{\text{P}^{20} \text{ squelettique}}{\text{Ca O tissulaire}}$

2° Thyroïde et protéines tissulaires

L'action de l'hormone thyroïdienne sur les protéines des tissus est très difficile à rechercher. Etant donné l'action de l'extrait thyroïdien sur l'infiltration riche en albumine du myxœdémateux, sur les protéines sanguines et sur le bilan azoté en général, il est permis de supposer que l'hormone thyroïdienne mobilise et détruit les albumines tissulaires.

Si l'on s'en rapporte aux évaluations indirectes de Boothby, Sandiford et Slosse, l'infiltration du myxœdème consisterait en un colloïde albumineux qui ne renfermerait pas moins de 120 gr. de protéines par litre, soit près du double de ce que contient le sérum sanguin. Thompson et Alexander, Thompson-Silveus et Dailey ont montré que la teneur en protéine de liquide céphalo-rachidien est élevée dans le myxœdème et s'abaisse vers la limite normale après administration d'extrait thyroïdien ; elle est plus faible que normalement dans le goitre exophtalmique, elle s'élève après thyroïdectomie subtotale.

3° *Thyroïde et teneur des tissus en lipides et cholestérine*

L'adiposité chez le myxœdémateux et chez l'homme obèse en général est diminuée par l'extrait thyroïdien. Abelin et Kursteiner montrent que l'administration au rat de substance thyroïdienne diminue la teneur en lipides totaux du foie, des muscles et des poumons; cette diminution est surtout marquée pour les muscles striés.

La thyroïdectomie augmente la teneur des surrénales en éthers du cholestérol; elle exerce peu d'influence sur celle des autres organes d'après Onizawa. Cependant, Juschtschenko constate chez le chien thyro-parathyréoprive un appauvrissement en cholestérol des muscles et de certains organes (cœur, reins); Parhon et Werner ont noté une augmentation légère dans la peau et le cristallin.

Le traitement thyroïdien augmente la teneur en cholestérol du foie et des glandes surrénales chez le chien (Sakai, Parhon et Werner), des muscles chez le chien (Juschtschenko), des poumons et du pancréas (Parhon et Werner); elle diminue celle de la bile et de la rate (Parhon et Werner).

4° *Thyroïde et imbibition aqueuse des tissus*

a) *Teneur en eau des tissus et des organes après thyroïdectomie et hyperthyroïdisation :*

La thyroïdectomie chez le lapin, le chat, le chien, augmente nettement la teneur en eau du muscle, du foie, des reins et du

cerveau (Marie Parhon ; Parhon, Cahane et Marza) ; l'hydratation augmente également, mais moins nettement, dans le thymus, les surrénales, l'ovaire ; elle diminue un peu dans le pancréas, les reins et les testicules (Parhon, Marza et Cahane). Kusakari et Takeda font des expériences analogues à celles de Parhon ; après destruction de la fonction thyroïdienne chez le lapin, ils constatent une augmentation très nette de l'hydratation de la peau, une augmentation légère dans le foie, la rate et les reins ; par contre, une diminution dans le cœur et le cerveau.

Le traitement thyroïdien, à la dose de 0.25 de thyroïde fraîche par jour chez le cobaye, provoque une diminution de l'eau du tissu musculaire, une augmentation de l'eau du foie, du pancréas et de la thyroïde (Parhon, Cahane et Marza). Kusakari et Takeda ont noté surtout, après hyperthyroïdisation des chiens, une diminution nette de l'hydratation de la peau ; pour les autres tissus ou organes, ils ont observé tantôt une augmentation, tantôt une diminution, et les variations ne sont nettes que s'ils ont provoqué une véritable intoxication thyroïdienne.

b) *Résorption d'œdèmes expérimentaux :*

Eppinger injecte sous la peau de chien, 500 cc. d'une solution de NaCl à 7 % ; chez un chien normal, tout œdème local a disparu en douze heures ; chez un chien thyroéoprivé, il persiste encore au bout de quarante-huit heures. Tatum, Schaal, Asher et Pflüger, dans des expériences analogues, ont obtenu les mêmes résultats. Loeb a constaté le même fait chez l'homme ; l'œdème local provoqué persiste plus longtemps chez le myxoédémateux que chez le sujet normal ou hyperthyroïdien.

Le temps de résorption d'une boule d'œdème intradermique produite à la face convexe du pavillon auriculaire du lapin (test d'Aldrich et Mac Clure), dans les jours qui suivent la thyroïdectomie, est nettement diminué d'après les expériences de Bernardberg et Sendrail; ces auteurs en concluent que la thyroïdectomie augmente l'hydrophilie tissulaire. Mais, dans un cas d'idiotie myxœdémateuse, Parhon et Mavromati ont obtenu une prolongation nette du temps de résorption de la boule intradermique, comme du sérum physiologique injecté sous la peau. Fonseca et de Carvalho, eux, n'ont constaté aucune modification après injection de substance thyroïdienne chez des sujets normaux.

En résumé, il semble que l'œdème provoqué par injection sous-cutanée soit nettement prolongé après thyroïdectomie; quant au test d'Aldrich, les résultats sont discordants; nous avons déjà signalé que cette épreuve était fort sujette à erreur.

c) Expériences de perfusion d'organes d'animaux thyro-privés ou hyperthyroïdisés :

Sato perfuse avec du liquide de Ringer-Locke, une préparation de cuisse isolée de lapin normal, hyperthyroïdisé ou thyroéprivé. Le temps de perfusion est de deux heures; l'auteur détermine toutes les dix minutes la quantité de liquide qui découle de la préparation et, toutes les trente minutes, il pèse la préparation elle-même. L'auteur conclut de ses expériences que la formation d'œdème est plus nette chez le lapin hyperthyroïdisé que chez l'animal sain. Par contre, chez le lapin éthyroïdé, l'œdème est moins marqué que chez l'animal normal.

Ces résultats sont paradoxaux et tout à fait différents de ceux que les autres expérimentateurs ont obtenus. Sato suppose que l'administration de thyroïde détermine dans les tissus une augmentation de la dépense d'oxygène jusqu'à ce qu'un état d'asphyxie des tissus s'établisse avec altération de la fonction des endothéliums et de la perméabilité cellulaire ; l'œdème s'expliquerait par la théorie de Fisher. Les résultats obtenus par Sato peuvent d'ailleurs être expliqués d'une autre façon : si la rétention de liquide est moins marquée chez le lapin éthyroïdé, cela n'est pas dû à une diminution de l'hydrophilie tissulaire, mais plutôt à un manque de fixation d'eau par des tissus déjà plus imbibés que normalement, et si l'animal hyperthyroïdisé fixe davantage l'eau, c'est vraisemblablement par suite d'une déshydratation subie par les tissus lors du traitement thyroïdien (Blanchard, Penau, Simonnet). Ferrari, de son côté, critique la technique utilisée par Sato, et lui reproche d'avoir pesé la préparation sans la sécher, et d'avoir pesé non seulement le liquide d'œdème, mais aussi le liquide passé accidentellement dans les interstices entre les tissus.

D'autres expériences, analogues d'ailleurs, ont donné des résultats absolument opposés. Frey prépare une grenouille selon la technique d'Ellinger et Heymann : une grenouille est perfusée par périodes d'une demi-heure, d'abord au moyen du Tyrode, puis par du Tyrode contenant un extrait thyroïdien, et enfin au moyen de Tyrode pur ; une pesée est effectuée avant l'expérience et après chaque période de perfusion. La courbe des augmentations de poids subit une inflexion vers l'horizontale à partir du moment où le liquide de perfusion est additionné d'extrait thyroïdien, puis se redresse lorsque la perfusion s'effectue à nouveau au moyen d'une solution de Tyrode pur.

Ferrari perfuse avec un liquide de Ringer-Locke oxygéné des préparations d'oreilles et de pattes postérieures chez vingt lapins, dont sept ont été éthyroïdés et présentent nettement des signes d'athyroïdie; neuf lapins servent de témoins; chez les quatre autres, l'oreille gauche est perfusée avec un liquide de Ringer additionné de 2,2 mmgr. de thyroxine Roche par litre, et l'oreille droite avec un liquide de Ringer simple; le test d'Aldrich et Mac Clure est recherché. La perfusion dure une heure; la préparation est ensuite soigneusement essuyée avec du papier filtre et pesée. Chez les animaux normaux, l'augmentation de poids de la préparation est constante; elle est de 40,2 à 52,6 % pour l'oreille, 25,7 à 39 % pour la patte; quarante à soixante-dix jours après la thyroïdectomie, l'augmentation de poids pour l'oreille est d'une moyenne de 65,5 %. Chez les lapins perfusés avec un liquide additionné de thyroxine, l'augmentation de poids est moindre que chez les lapins normaux. Le temps de résorption de la boule d'œdème est moindre chez les animaux éthyroïdés que chez les témoins.

5° Thyroïde et perméabilité tissulaire

Gellhorn et Gellhorn constatent que la thyroxine aux concentrations finales de 1×10^{-4} à 1×10^{-2} augmente la perméabilité au glucose et à l'ion chlore d'une membrane musculaire préparée selon la technique de Winterstein et de la peau de grenouille préparée selon la technique de Wertheimer.

Emlden et Adler ont aussi observé une augmentation de la perméabilité de la peau de la grenouille sous l'influence de l'extrait thyroïdien.

CONCLUSIONS

L'action de la sécrétion thyroïdienne sur les tissus paraît certaine. L'hormone thyroïdienne mobilise le chlore, les protéines; elle diminue l'imbibition tissulaire.

C. ACTION DE LA THYROÏDE SUR LA CIRCULATION

1° Action sur le cœur

L'administration prolongée de substance thyroïdienne produit une accélération cardiaque. Chez le myxœdémateux, la thyroïdine diminue le volume du cœur dilaté, il rétablit normal son électrocardiogramme (Zondek).

2° Action sur la pression sanguine

La thyroïdectomie produit de l'hypotension chez le lapin (J. Parisot et Jeandelize). Les extraits thyroïdiens déprotéinisés déterminent de l'hypotension chez le chien; mais cette action est inconstante et est peut-être due à la présence de choline et d'histamine.

3° Action sur les vaisseaux

Rosenblatt, Von Eiselsberg trouvèrent chez les animaux thyroïdectomisés, un épaississement de la paroi des vaisseaux, un aspect athéromateux de l'aorte.

4° Action sur les nerfs circulatoires

La glande thyroïde exerce une action certaine sur le système nerveux encéphalique, comme le prouvent les troubles psychiques et sensoriels du myxœdémateux et de l'animal thyroïdoprié. Mais son action est peut-être plus évidente encore sur le système nerveux autonome qui, d'ailleurs, est étroitement relié avec l'encéphale et la moelle. Glandes à sécrétion interne et système nerveux végétatif forment un complexe qui ne peut être dissocié d'une façon absolue. « Tantôt le sympathique agit sur les sécrétions internes, tantôt les sécrétions internes agissent sur le sympathique, tantôt sympathique et sécrétions internes se remplacent comme facteurs de coordination » (Laignel-Lavastine).

De nombreuses expériences (Marinesco et Minea, Ostwald, Santenaise, A. Le Grand) ont prouvé l'action exercée par la sécrétion thyroïdienne sur le système sympathique. Ostwald montre que l'injection de thyroglobuline modifie immédiatement l'excitabilité nerveuse, alors que l'injection de thyroxine ne produit aucune modification immédiate. La sécrétion thyroïdienne semble, après une période de latence, renforcer l'action vaso-constrictive de l'adrénaline. König constate, trois ou quatre semaines après la thyroïdectomie chez l'animal, une diminution du pouvoir hypertenseur de l'adrénaline; il pratique alors une injection sous-cutanée de thyroxine; celle-ci augmente l'action de l'adrénaline.

Chez le lapin, le réflexe oculo-cardiaque est fortement vagotonique après thyroïdectomie. Cette vagotonie est réduite par injection intraveineuse d'extrait thyroïdien. L'ingestion pro-

longée pendant quelques jours de thyroïdine rend le réflexe oculo-cardiaque sympathotonique (Parisot, Richard et Simonin).

Chez l'homme, l'administration prolongée d'extrait thyroïdien produit de l'accélération du pouls, des troubles vasomoteurs surtout dans le sens de la vaso-dilatation, une augmentation de l'activité musculaire, une accélération respiratoire, une augmentation des sécrétions intestinales, tous phénomènes liés au fonctionnement du système nerveux.

L'extrait thyroïdien agit sur le sympathique et sur le vague; la prédominance d'action sur l'un ou sur l'autre de ces systèmes dépend essentiellement de l'état préalable d'excitabilité et aussi du mode d'administration du produit opothérapique. Parisot, Richard et Simonin ont montré que chez le lapin, l'extrait thyroïdien à dose unique agissait surtout sur le vague, à doses répétées surtout sur le sympathique.

D. THYROÏDE ET APPAREIL EXCRÉTEUR

ACTION RÉNALE DE L'EXTRAIT THYROÏDIEN

1° *Thyroïde et excrétion de l'eau. Le bilan de l'eau*

a) *Diurèse :*

Cliniquement, nous avons insisté dans un chapitre précédent sur l'effet diurétique produit dans certains cas par la médication thyroïdienne. Eppinger a prouvé expérimentalement le même effet chez des chiennes dont il recueillait l'urine par

fistule vésicale. Il introduit, par une sonde, 300 cc. d'eau dans l'estomac et il note la diurèse. Chez le chien normal, la sécrétion aqueuse n'augmente qu'au bout de trente minutes, atteint son maximum après une heure et demie, et se complète en trois heures, l'élimination étant de 61 % de l'eau absorbée. Des chiens reçoivent 0 gr. 30 à 2 gr. 10 de thyroïde pendant sept jours; le huitième jour, après ingestion de 300 cc. d'eau, la diurèse est égale à l'ingestion, soit 300 cc., en trois heures. Chez un autre animal, Eppinger enlève la glande thyroïde; dix-huit jours après l'opération, l'élimination n'atteint que 30 %. La diurèse après ingestion de 100 cc. d'eau débute vers la quatre-vingt-dixième minute chez le lapin normal, vers la quarantième chez le lapin hyperthyroïdisé, vers la cent dixième chez l'animal éthyroïdisé depuis trois semaines. D'autres expériences que celles d'Eppinger démontrent l'effet diurétique de l'extrait thyroïdien (Fujimaki et Hildebrandt, Mark, Haffner, Molitor et Pick) et de la thyroxine (Epstein).

b) Élimination non urinaire de l'eau :

L'hyperthyroïdisation augmente la perspiration cutanée (Lohr, Baur et Loewe), l'hydratation des fèces (Baur et Loewe, Schittenhelm et Eisler), l'élimination pulmonaire de l'eau.

c) Bilan de l'eau :

Schittenhelm et Eisler ont étudié l'influence de la thyroxine sur le bilan de l'eau chez une chienne. Ils ont injecté une dose totale de 12 mmgr. de thyroxine en quatre fois, à trois ou quatre jours d'intervalle; ils ont observé : 1° une latence

d'action de la thyroxine; 2° une forte élimination d'eau (le bilan de l'eau devient alors fortement négatif); 3° malgré la dernière injection, le bilan redevient positif et atteint sa valeur initiale.

2° Thyroïde et excrétion chlorurée

Eppinger laisse un chien à jeun pendant trente-six heures, et lui fait absorber une quantité connue de NaCl. Un chien témoin, pesant 20 kilos, absorbe 500 cc. d'une solution de NaCl à 2 %. Au bout de trois heures, il élimine 102 cc. contenant 2 gr. 30 de sel. Un autre chien reçoit pendant trois jours 0 gr. 5 de thyroïde, puis 2 gr. 5 pendant cinq jours; placé dans les mêmes conditions expérimentales que le premier, il rejette 47 % de NaCl en plus que lui. Le même auteur injecte sous la peau d'un chien 500 cc. d'une solution de NaCl à 7 %. Un chien normal à jeun élimine 3,87 % en trois heures. Un chien ayant reçu pendant huit jours de la thyroïde, excrète 10,39 % de sel pendant le même temps. L'élimination n'est plus que de 0,113 % dix-sept jours après la thyroïdectomie.

Ces expériences d'Eppinger, confirmées par beaucoup d'autres auteurs (Jeandelize, etc.), démontrent nettement que l'hormone thyroïdienne augmente l'excrétion chlorurée.

3 °Thyroïde et excrétion azotée

L'action de la thyroïde sur le métabolisme azoté est bien connue. Dans notre travail, nous avons volontairement négligé ce chapitre. Nous devons cependant en parler brièvement, car

il est fort possible que les déchets azotés produits par l'action thyroïdienne agissent sur l'épithélium rénal; ce fait pourrait être une des causes principales de l'augmentation de la diurèse.

La thyroïdectomie détermine une hypoazoturie (Eppinger, Falta et Rudinger, Jeandelize). Chez le myxœdémateux, on constate également de l'hypoazoturie, et le traitement thyroïdien produit alors une augmentation de l'indice de sécrétion uréique (Mendel, Napier, Etienne).

L'hyperthyroïdisation augmente l'excrétion azotée (Alice Rhodes, Roos). Dans la maladie de Basedow, il existe en général une hyperazoturie marquée (Muller); cependant, Etienne, Richard et Véran ont signalé, dans quelques cas d'hyperthyroïdie, une diminution très nette de l'indice de sécrétion uréique et une élévation de la constante d'Ambard indiquant une altération de la fonction rénale; des petites doses d'extrait thyroïdien ont ramené ces chiffres à la normale.

4° Thyroïde et bilan calcique

L'excrétion calcique est augmentée par hyperthyroïdisation de chiens à jeun ou normalement nourris (Mizokami et Nishimura); il en est de même chez l'homme myxœdémateux (Aub, Bauer et Albright).

Le bilan calcique est négatif chez le lapin hyperthyroïdisé (Marie Parhon); il est négatif chez l'homme dans le goitre exophtalmique, lorsque le régime alimentaire est déficient en calcium.

5° *Thyroïde et lésions rénales*

Après la thyroïdectomie, Hoffmeister a observé quelques altérations des cellules épithéliales des tubes contournés, des tubes droits et des tubes urinifères. Les cellules rénales seraient elles-mêmes touchées selon Tatum.

Chez l'homme, on n'a guère observé d'altérations rénales; mais de nombreuses recherches (Guérin, Etienne, Petitjean) ont montré que le rein était fonctionnellement atteint, les éliminations étant diminuées et ralenties.

E. CONCLUSIONS. THÉORIES RÉNALE ET TISSULAIRE

L'action de la thyroïde semble donc complexe; elle agit sur le sang dont elle augmente le chlore, les protéines et l'eau; elle agit sur les tissus dont elle diminue nettement la teneur en eau; elle agit sur le système circulatoire; elle augmente enfin nettement la diurèse. Mais en réalité, ces différents effets peuvent être subordonnés à un effet primordial. L'hyperhydrémie peut être due soit à un passage d'eau des tissus vers le sang, soit à une rétention d'eau d'origine rénale. La rétention aqueuse tissulaire de l'hypothyroïdie peut être due à une lésion rénale, ou au contraire, la diminution de la diurèse dans le même cas peut s'expliquer par une rétention d'eau dans les tissus. Ainsi se trouve-t-on en présence de deux théories expliquant l'action de l'hormone thyroïdienne sur le métabolisme de l'eau : la théorie tissulaire et la théorie rénale.

1° *Théorie tissulaire*

Eppinger, qui pourtant fut l'un des premiers auteurs qui démontrèrent expérimentalement l'influence diurétique de l'extrait thyroïdien, est nettement partisan d'une action sur les tissus. Selon lui, la thyroïde augmenterait la désintégration des albumines tissulaires, briserait les molécules des protéines et mettrait ainsi l'eau et le chlorure de sodium en liberté. Les arguments en faveur de cette théorie sont extrêmement nombreux, nous les avons développés ci-dessus (cf. Thyroïde et tissus). On a invoqué quelques autres faits, mais de valeur beaucoup moindre : la section de la moelle cervicale n'influence pas la diurèse thyroïdienne ni l'hydrémie (Fujimaki et Hildebrandt) ; l'administration de pituitrine, dont l'action paraît siéger dans les tissus, inhibe la diurèse thyroïdienne (Epstein).

2° *Théorie rénale*

Quelques auteurs cependant n'admettent pas les conclusions d'Eppinger. Van Creveld en particulier, admet que l'augmentation de la diurèse est due à une action sur les reins des produits de clivage des protéines cellulaires détruites par l'augmentation du métabolisme. On a par ailleurs signalé souvent les modifications de l'élimination rénale dans les affections thyroïdiennes. Schiff et Peiper admettent que l'extrait thyroïdien modifie la perméabilité rénale et abaisse le seuil des chlorures.

Entre ces deux théories, il est difficile de conclure *a priori*. Il est d'ailleurs possible que toutes les deux aient une part de vérité. L'extrait thyroïdien pourrait par exemple d'abord agir sur les tissus par le mécanisme supposé par Eppinger ou de toute autre façon, et agir secondairement sur les reins par l'intermédiaire des déchets azotés ou même de l'hyperhydrémie.

CHAPITRE II

La glande post-hypophyse

L'effet de la rétropituitrine étant essentiellement une diminution de la diurèse, celle-ci nous retiendra tout d'abord.

A. ACTION SUR LA DIURÈSE

Nous avons, dans la partie clinique, défini le diabète insipide et montré le rôle antidiurétique de l'hormone post-hypophysaire. Nous allons maintenant rappeler quelques faits expérimentaux qui confirment et essayent d'expliquer les faits cliniques.

1° Action sur le volume urinaire

On a décrit à la post-hypophyse une action diurétique et une action antidiurétique.

a) Action diurétique :

Pöhle avait montré que chez la grenouille, l'hypophysectomie diminue l'élimination de l'eau; il avait même vu apparaître de l'œdème dans ce cas. Magnus et Schäfer, les premiers, ont vu que les extraits hypophysaires exerçaient une action diuré-

tique chez le chien anesthésié. Ce fait a été confirmé par de nombreux auteurs. *L'effet diurétique est précoce*, transitoire, et peut être précédé d'une oligurie manifeste qu'on a attribuée à un spasme urétral (Mackensie). L'augmentation de la diurèse serait due partiellement à une vaso-dilatation rénale et partiellement à une action excitante exercée sur les cellules rénales sécrétantes (Schäfer et Herring), car l'effet persiste lors des injections secondes, alors qu'il n'y a plus d'hypertension générale, ni d'augmentation de volume du rein. Maranon, en 1917, puis Marcel Labbé et Violle, Molitor et Pick montrent que l'action diurétique ne s'observe que chez l'animal anesthésié.

b) *Action antidiurétique :*

L'effet antidiurétique de la post-hypophyse a été prouvé chez les animaux non anesthésiés, chez les animaux anesthésiés mais par l'emploi de fortes doses, chez l'homme atteint du diabète insipide, chez l'homme normal, surtout s'il est en état de diurèse provoquée. Chez l'homme normal, le mode d'introduction du produit importe beaucoup ; l'injection sous-cutanée produit en général de l'oligurie, alors que l'injection intra-veineuse est suivie de polyurie immédiate (Ehme et Ehme, Fromberg) ou n'inhibe pas la polyurie provoquée (Kucharski). Chez l'homme en état de sommeil, l'action antidiurétique est moindre que chez l'homme à l'état de veille (Kucharski) ou même est absolument nulle (Marcel Labbé, Violle et Azerad).

c) *Action sur la diurèse provoquée :*

La diurèse provoquée par l'ingestion d'une solution d'urée à 10 % est diminuée par les extraits hypophysaires, mais elle

peut être prolongée (Craig Mac Farlane). La diurèse déterminée par l'ingestion d'une solution de NaCl à 1,5 % n'est pas influencée par l'extrait pituitaire; il en est de même de l'ingestion d'une solution de K Cl à 13 %; mais si la solution est plus diluée, par exemple à 13 %, l'antidiurèse est nette; dans tous les cas, l'élimination du K Cl est constante, que l'on administre ou non de la pituitrine (Adolph et Erichson).

La diurèse provoquée par ingestion d'eau simple est constamment inhibée par la post-hypophyse; si le chien qui a servi pour l'expérience a bu plus de 300 cc. d'eau, il présente des signes de « water-poisoning » (Rowntree); ces symptômes rétro-cèdent par l'administration de diurétiques tissulaires : NaCl, glucose, urée.

2° *Action sur la composition de l'urine*

Alors que le volume urinaire diminue, la densité urinaire s'élève après injection sous-cutanée de post-hypophyse; il se produit une augmentation du taux des principaux constituants de l'urine : le chlore (Frey et Kumpiess, Leschke, Miura), et cette hyperchlorurie est indépendante de la richesse alimentaire en chlorure de sodium (Fromherz); le phosphore, le calcium, le magnésium, l'urée sont éliminés également, en plus grande quantité. Il se produit une forte élimination du potassium, avec baisse du rapport $\frac{\text{Na}}{\text{K}}$ (Stehle).

Garnier et Schulman ont obtenu chez des lapins, par l'injection d'un extrait non purifié d'hypophyse totale de bœuf, de la glucosurie, de l'albuminurie et de l'albumosurie.

Druget a montré que même par l'effet diurétique, il y avait hyperchlorurie.

B. ACTION SUR LE SANG

1° *Sur la chlorémie*

a) *Dans le diabète insipide*, la chlorémie est très variable, souvent normale (Obs. LXIII, personnelle), quelquefois diminuée (Erich Meyer) et Meyer-Bisch), quelquefois augmentée. May, Lhermitte et Kaplan ont rapporté l'observation d'un malade atteint de diabète insipide et présentant de l'œdème avec rétention chlorurée sanguine.

Les auteurs allemands, et Veil en particulier, distinguent deux groupes de diabète insipide selon l'état de la chlorémie : 1° un diabète insipide avec hyperchlorémie et hypochlorurie ; c'est le plus répandu, les auteurs l'appellent encore diabète réno-tissulaire ; 2° un diabète insipide avec hypochlorémie et hyperchlorurie ; il est exceptionnel, c'est le diabète rénal pur.

b) *L'injection-sous cutanée de post-hypophyse* dans le diabète insipide agit d'une façon très irrégulière sur la chlorémie, probablement à cause des variations irrégulières de l'hydrémie, et peut-être différemment selon les formes différentes du diabète. Rathery et Marie, dans un cas, ont vu les

chlorures sanguins passer de 5 gr. 05 dans la phase polyurique, à 5 gr. 41 dans la phase oligurique. Dans notre observation personnelle (Obs. LXIII), le chlore plasmatique n'a pas varié : 3 gr. 53. Drouet et Simonin ont obtenu, par contre, une diminution de chlorures sanguins portant surtout sur le chlore globulaire, avec diminution de l'acidité gastrique.

2° Sur la protéinémie

a) Dans le diabète insipide, la teneur du sang en protéines, recherchée surtout dans le but de déceler une dilution sanguine, est assez variable. Ici encore, il faut regretter la multiplicité des techniques de dosage, empêchant toute comparaison juste. Erich Meyer et Meyer Bistch, dans un cas, trouvent une forte albuminémie : 91,4; Terrade trouve 99,2; Barrat : 110. Mais, d'une façon générale, les chiffres sont presque normaux. Marcel Labbé, Nepveux et Gilbert-Dreyfus, dans trois cas, alors que le chiffre des protéines totales était normal, ont trouvé une augmentation de la $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ qui atteignait les chiffres de 2,3, 2,7 et 2,9.

b) Les auteurs admettent que l'injection de post-hypophyse dans le diabète insipide provoque une diminution des protéines totales du sang (Terrade; Barrat; Avenard; Marcel Labbé, Nepveux et Gilbert-Dreyfus).

Marcel Labbé, Nepveux et G. Dreyfus ont observé, à la phase oligurique, une élévation du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ encore plus marquée qu'à la phase polyurique : 3 et 3,8.

Malkin a montré que l'injection, à des lapins, de 0,3 à 0,7 de pituitrine provoque une diminution de la pression osmotique des protéines de 12 à 13 cc. d'eau.

3° Sur la réserve alcaline

Macciotta signale que chez l'enfant, une injection de post-hypophyse augmente la réserve alcaline du sang.

4° Sur l'hydrémie

L'hydrémie a été beaucoup recherchée, par des techniques d'ailleurs fort diverses, dans le diabète insipide, avant et après injection de rétro-pituitrine.

a) Dans le diabète insipide :

Christie et Stewart étudient la concentration du sérum sanguin par la mesure de la conductibilité électrique, dans le diabète insipide, après absorption de liquide ou après sa suppression; ils ne trouvent aucune différence, de même que pour le pourcentage volumétrique du sérum déterminé par l'hématocrite; ils notent cependant que six heures après la reprise de boissons, le volume relatif du sérum semble un peu plus grand qu'une demi-heure après.

Marcel Labbé, Violle et Gilbert-Dreyfus montrent que le sujet atteint de diabète insipide, non traité et absorbant des

liquides, élimine rapidement son eau et présente alors une hydrémie; ensuite, l'hydrémie revient à la normale, alors que la polyurie persiste.

b) *Injection de post-hypophyse :*

La plupart des auteurs ont constaté une dilution sanguine après injection de post-hypophyse : Hammet, Lamson, Craig, Molitor et Pick, Modrakowski et Halter ont observé une dilution du sang au niveau des capillaires avec diminution de la teneur en hémoglobine et en protéines; cet effet est plus marqué si les tissus sont abondamment imbibés de liquides au moment de l'épreuve. Prusik a constaté que l'index réfractométrique était plus élevé dans le sang artériel que dans le sang veineux; il en conclut qu'il existe une hyperhydrémie veineuse. Rathery, par la mesure de l'index réfractométrique et par l'évaluation de l'extrait, trouve également une augmentation de l'hydrémie.

D'autres auteurs n'ont pas observé cette hydrémie, ou l'ont observée d'une façon fort inconstante. Pelligrini croit que l'effet dépend des conditions expérimentales; après ingestion d'eau simple, les résultats sont variables : tantôt il y a augmentation, tantôt diminution de l'hydrémie; après ingestion de sel, il y aurait une augmentation de la diurèse et diminution de l'hydrémie; dans l'épreuve de concentration et d'ingestion de sel, la pituitrine a produit de l'hyperhydrémie avec diminution de la diurèse. Marcel Labbé, Violle et Gilbert Dreyfus, dans un cas, ont observé en phase oligurique une diminution de l'eau du sang évaluée par la méthode pondérale : 614 au lieu de 709, une augmentation de l'index réfractométrique et une augmentation du nombre des globules rouges. Dans d'autres cas, ils ont obtenu des résultats variables; ils en concluent que l'hydré-

mie ne rend pas compte de la rétention hydrique et n'est nullement le miroir de la rétention tissulaire, ses variations étant en général très faibles.

Avenard croit que ces résultats discordants sont dus à ce fait que la recherche de l'hydrémie est pratiquée en des temps différents par les différents auteurs; il étudie les variations du taux des protéines au cours de vingt-quatre heures; il montre que, d'une façon générale, la post-hypophyse concentre le sang, mais l'ingestion de boissons le dilue. L'hydrémie est sensiblement parallèle à la diurèse; elle est élevée dans le diabète insipide, elle diminue après injection de post-hypophyse, elle diminue moins si l'injection de pituitrine est accompagnée d'ingestion massive d'eau.

Nous concluons de ces différents résultats que l'hydrémie est très variable après l'injection de post-hypophyse; il est probable que Violle est dans la vérité lorsqu'il dit qu'elle subit des oscillations très fréquentes avant le retour à la normale, et là se trouve la cause des contradictions.

C. ACTION SUR LA CIRCULATION SANGUINE

Nous résumerons brièvement, en nous inspirant du traité de Penau, Blanchard et Simonnet : *L'Hypophyse*, quelques notions concernant l'action de la glande post-hypophyse sur la circulation sanguine.

1° *Effet cardiaque*

Le cœur in situ subit un ralentissement de son rythme sous l'influence des extraits d'hypophyse. La force de contraction cardiaque est connue et le débit cardiaque, d'abord diminué, est ensuite augmenté.

2° *Effet vasculaire artériel*

Chez le chat anesthésié, l'injection intraveineuse d'extrait aqueux de post-hypophyse détermine une hypertension carotidienne, parfois précédée d'une hypotension passagère. Cette action se fait par l'intermédiaire du vague; elle est supprimée par l'atropine; elle est variable selon l'espèce animale, selon le mode d'anesthésie employé, la nature et la pureté du produit employé (Parisot et Mathieu); la voie digestive ne produit en général aucun effet.

Au niveau des reins, on constate toujours, au moment de l'hypertension carotidienne, une augmentation de volume par vaso-dilatation (Schafer et Herring).

Les effets dépendent d'ailleurs du nombre d'injections. Une deuxième injection chez le chien, à trente minutes d'intervalle, est sans effet sur la pression (Howell), chez le chat anesthésié produit de l'hypotension (Schafer et Vincent); c'est le phénomène dit de tachyphylaxie.

3° *Effet vasculaire veineux*

L'injection intraveineuse provoque une forte hypertension veineuse (Geiling).

4° *Effet sur les capillaires*

L'addition de pituitrine au liquide de perfusion détermine une contraction des capillaires de la membrane interdigitée de la grenouille et empêche la formation d'œdème qui s'établirait en l'absence de pituitrine (Krogh et Rehberg).

D. MÉCANISME DE L'OLIGURIE PRODUITE PAR LA PITUITRINE ACTION SUR LES TISSUS. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE INSIPIDE

Diverses théories, reposant sur des faits que nous avons déjà mentionnés ou sur d'autres expériences que nous citerons, ont été émises pour expliquer l'action de la post-hypophyse sur la diurèse.

1° *Retard dans l'absorption intestinale de l'eau*

Rees, puis Koref et Mautner constatent un retard dans l'absorption intestinale de l'eau ingérée lorsqu'ils injectent simultanément de l'extrait posthypophysaire. Mais d'après Rees lui-même, ce retard est insuffisant pour expliquer l'antidiurèse.

2° *Théorie rénale*

La théorie rénale compte de nombreux partisans, mais tous les auteurs ne sont pas d'accord pour expliquer le mode d'action de la rétropituitrine sur les reins.

a) *Les nerfs du rein ne sont pas en cause.*

Leschke, de Sajous croyaient à une excitation rénale par voie nerveuse : le diabète insipide serait constitué par des lésions de l'appareil de conduction ; la rétropituitrine agirait sur les vaisseaux du rein par vaso-constriction. Mais Camus et Gournay ont montré que l'énervation des reins par dissection, grattage de la tunique et alcoolisation des reins et du pédicule, n'empêchait pas la polyurie tubérienne. Janssen sectionne la moelle épinière et le pneumogastrique ; il pratique la décérébration, et n'empêche pas l'action antidiurétique de la post-hypophyse ; les médicaments à action nerveuse tels que la caféine, l'ergotamine, etc., n'empêchent pas non plus cette oligurie. Ces expériences permettent d'éliminer la théorie nerveuse du diabète insipide, mais elles sont insuffisantes à éliminer le rôle du rein, contrairement à ce qu'ont prétendu certains auteurs ; les nerfs n'interviennent pas seuls dans la sécrétion rénale.

b) *Il ne se produit pas de vaso-constriction de l'artère rénale avec hypotension.*

On a pensé à une action vaso-constrictive de la rétropituitrine sur les artères rénales. Cette action vaso-constrictive existe certainement dans les vaisseaux périphériques et est

peut-être une cause — mais une cause extra-rénale — de l'inhibition de la diurèse (Krogh et Rehberg) ; mais dans les reins, il existe au contraire de la vaso-dilatation (Schäfer et Herring).

c) L'action se produirait plutôt sur les cellules rénales.

Chez la grenouille, les tubuli-rénaux reçoivent le sang des veines porte rénales, tandis que les glomérules le reçoivent de l'aorte ; en plus, les vaisseaux glomérulaires efférents sont en communication avec les tubuli. A cause de cette disposition très spéciale, Noguchi a expérimenté sur la grenouille, dans le but de préciser le siège de l'action oligurique du lobe postérieur d'hypophyse. Il a constaté que la pituitrine en perfusion dans l'aorte ou dans la veine porte rénale empêche la diurèse aqueuse par action directe sur l'élément sécrétoire et indépendamment de son action sur les vaisseaux.

On sait que les physiologistes distinguent deux fonctions rénales : une fonction glomérulaire et une fonction tubulaire. Deux principales théories ont été émises pour définir chacune de ces fonctions : la théorie de la diffusion-réabsorption (Ludwig) et la théorie de la diffusion-sécrétion (Bowman). Starling et Verney, expérimentant sur le rein isolé de chien perfusé au moyen d'un sang circulant dans un système poumon-cœur, proposent une théorie mixte ; ils admettent qu'au niveau des tubes urinifères il y a réabsorption de substances éliminées dans le filtrat glomérulaire, et sécrétion propre de certains constituants urinaires, de l'urée par exemple. Les chlorures, le glucose et l'eau seraient réabsorbés activement par les tubes, l'eau serait reprise à un niveau plus bas par rapport aux glomérules que les chlorures. La pituitrine agirait directement sur les cellules fonctionnelles du rein ; Starling et Verney

constatent, dans leurs expériences, que la pituitrine détermine une augmentation marquée en pourcentage et en quantités absolues des chlorures excrétés, alors qu'elle provoque une diminution de la quantité d'eau de l'urine. Geiling, se basant sur ces recherches de Starling et Verney, tire les conclusions suivantes : 1° l'hormone post-hypophysaire excite les cellules tubulaires dont le rôle est d'absorber l'eau; 2° par l'anesthésie et avec l'emploi de petites doses d'extrait, l'activité de ces cellules est inhibée, d'où diurèse; 3° les fortes doses d'extrait forcent l'inhibition et déterminent ainsi l'oligurie.

« Mais dans cette théorie, la question de l'hypersécrétion des chlorures sous l'action de la pituitrine, que l'animal soit anesthésié ou non, reste encore à expliquer » (Penau, Blanchard et Simonnet).

d) *Théorie de l'élévation anormale de l'hydrémie.*

On constate en général dans le diabète insipide une hyperhydrémie; la polyurie, selon quelques auteurs, en serait la conséquence, car le rôle du rein est de régulariser la composition du sang, de maintenir l'isotonie.

Nous avons vu qu'en réalité, l'hydrémie dans le diabète insipide était très variable, et que l'injection de rétropituitrine n'agissait sur cette hydrémie que d'une façon fort irrégulière. De plus, cette théorie n'explique pas le mécanisme de la dilution sanguine.

e) *Théorie de l'abaissement du seuil de l'eau.*

Pour Ambard et Aubertin, le diabète insipide est dû à un abaissement du seuil de l'eau. Comme le glucose, les chlorures,

l'eau est une substance à seuil, et si le rapport $\frac{\text{eau}}{\text{albumines}}$ tombe dans le sang au-dessous d'un certain taux, la sécrétion aqueuse diminue. Ce seuil de l'eau serait en rapport avec la pression osmotique des protéines du sang. La pituitrine ramènerait passagèrement le seuil de l'eau à la normale. Ambard et Aubertin raisonnent surtout par analogie et rappellent les cas de diabète rénal glycosurique sans hyperglycémie, et de diabète polychlorurique sans hyperchlorémie.

Rathery n'admet pas cette théorie : « Cette notion de seuil de l'eau, dit-il, ne constitue qu'une façon élégante de traduire un phénomène sans en fournir la réelle explication ».

f) *Théorie du trouble de la concentration des chlorures.*

Meyer, Lichturtz et Tallquist attribuent le diabète insipide à une diminution du pouvoir de concentration des reins vis-à-vis du NaCl. Pour éliminer une quantité de sel suffisante, le rein est obligé, par défaut de concentration, d'éliminer une quantité d'eau considérable. Meyer et Meyer-Bisch rapportent, à l'appui de cette théorie, le fait suivant : si on donne à un diabétique insipide 15 gr. de NaCl en supplément de son régime, et s'il boit à sa soif, tout le sel ingéré est rapidement éliminé. Mais si on limite les boissons, l'élimination saline reste déficiente, car la concentration de NaCl dans l'urine ne dépasse pas 4.1 % et reste toujours inférieure à sa concentration dans le plasma.

Si l'on accepte cette théorie, il faut admettre avec les Allemands, et Veil en particulier, étant donné les chiffres très variables de chlorémie qu'on observe, qu'il existe plusieurs types de diabète insipide : un diabète avec hyperchlorémie et hypochlorurie, et un diabète avec hypochlorémie et hyperchlorurie. Veil admet d'ailleurs que seulement dans ce dernier cas, le diabète est rénal pur ; dans le premier cas, il existe un facteur tissulaire important. D'ailleurs, la classification serait encore bien incomplète ; combien de diabète insipides existent avec hypochlorurie et chlorémie normale, ou avec hyperchlorémie et hyperchlorurie (May, Lhermitte et Kaplan). Il existe certainement des troubles du métabolisme du chlore dans le diabète insipide, mais il nous semble que ces modifications sont trop variables, trop inconstantes pour en tirer des conclusions et expliquer tous les cas de diabète insipide.

3° *Théorie humorale*

D'après cette théorie, la post-hypophyse sécréterait une hormone qui, par voie sanguine, agirait directement sur l'épithélium rénal, et serait éliminée par les urines ; ou, autre hypothèse, dans le diabète insipide, il y aurait dans le sang une substance diurétique annihilée dans la post-hypophyse.

Carnot et Rathery ont injecté des urines de malades atteints de diabète insipide à des animaux ; ils ont observé sept fois sur douze une augmentation de la diurèse, mais cette action n'était pas très nette. Verney a conclu d'expériences sur le rein isolé que pendant le passage du sang à travers la région céphalique

du chien, il s'y déverse, lorsque l'hypophyse n'a pas été extirpée, une substance qui inhibe la polyurie du rein isolé, augmente le pourcentage des chlorures urinaires et leur débit absolu, et possède une action vaso-constrictive; il admet donc qu'il existe dans le sang un produit qui agit sur le rein. Brull, par la technique de double circulation croisée, montre que l'hormone hypophysaire se répand dans le sang; elle est antipolyurique et chlorurique. Compère anastomose des reins à deux donneurs simultanés (méthode de Brull): une paire de reins provenant d'un chien normal endormi ou chloralosé est placé à cheval sur les circulations de deux donneurs se trouvant dans des conditions expérimentales identiques, sauf que l'un d'eux a subi l'ablation de l'hypophyse, l'autre servant de témoin. Dans trois cas sur huit, l'animal hypophysectomisé présentait une polyurie intense, la polyurie et l'hypo-chlorurie du donneur hypophysectomisé se transmettant par voie sanguine aux reins du témoin.

Par contre, Marcel Labbé et Violle ont injecté à des lapins, du sérum de diabète insipide et n'ont pas obtenu de polyurie. Camus et Gournay ont abouti aux mêmes résultats. Il n'est donc pas absolument prouvé que les humeurs contiennent l'élément polyurique, mais peut-être trouverait-on dans les humeurs de l'homme sain un principe antipolyurique, par exemple l'hormone hypophysaire dans le liquide céphalo-rachidien ? (Avenard).

4° *Trouble du métabolisme des nucléo-protéides?*

En 1908, Kennaway avait montré que le taux de l'acide urique tend à varier inversement, et le taux des bases puriques proportionnellement au volume de l'urine émise. Camus et Gournay, dans leurs expériences sur le diabète insipide, constatent une disparition de l'acide urique des urines et une augmentation des bases puriques. Or, la théobromine, la caféine sont des bases puriques, et peut-être la polyurie est-elle due à l'action des bases puriques fabriquées en excès et non transformées.

Des recherches ultérieures n'ont pas confirmé cette théorie. Le pouvoir diurétique des bases puriques ne permet pas de leur attribuer une polyurie de 20 litres (Avenard).

5° *Théorie tissulaire*

Dans le diabète insipide, les tissus seraient hydrophobes. La sécrétion post-hypophysaire produit une hydrophilie tissulaire. Cette théorie admise par de nombreux auteurs a pour elle de nombreux arguments cliniques et expérimentaux.

Les arguments cliniques, nous les avons cités dans un chapitre précédent : *water-personning* de Rountree, observations d'œdèmes par hyperrétropituitarisme.

Les arguments expérimentaux sont bien plus nombreux encore nous citerons les principaux :

a) Augmentation de poids et œdèmes produits chez l'animal par l'injection de post-hypophyse.

Brunn, par l'injection de la moitié d'une glande post-hypophyse dans le sac lymphatique de la grenouille, obtient une augmentation nette du poids; l'effet est le même chez la grenouille néphrectomisée. L'auteur croit à une action tissulaire de la post-hypophyse chez la grenouille, alors qu'il admet une action rénale chez les mammifères.

Biasotti injecte 0 gr. 5 d'extrait post-hypophysaire chez des grenouilles et 0,5 d'eau salée à 7 % chez des témoins. Chez la grenouille normale, il se produit une augmentation nette de poids de 15,6 % elle est de 26 % chez les grenouilles à uretères liés; chez l'animal témoin la modification de poids est nulle, chez le témoin à uretères liés, l'augmentation est de 8 %. Les grenouilles gonflées présentent des muscles pâles et œdémateux, et souvent de l'œdème sous-cutané.

Gigon évalue le poids des cuisses de grenouilles ayant reçu une injection de pituiglandol quarante-huit heures auparavant, il constate une augmentation de 80 % après deux heures d'immersion dans du Ringer ou du Tyrode. L'augmentation de poids chez les témoins n'est que de 40 %.

Etienne et Girard injectent à une grenouille une ampoule d'extrait post-hypophysaire, ils obtiennent une augmentation de poids variant entre 15 et 26 %; l'animal est gonflé, la peau est tendue et au microscope les muscles sont œdématisés. Chez d'autres grenouilles, ils ont injecté du liquide de Ringer de manière que l'élimination soit complète en vingt-quatre heures; si à ce liquide ils ajoutent de l'extrait post-hypophysaire le liquide est retenu dans sa presque totalité et la grenouille augmente

rapidement de poids. Etienne et Girard sont nettement partisans d'une action tissulaire, ils montrent en effet que chez la grenouille les tissus modifiés par des injections répétées de rétropituitrine et soustraits à toute influence nerveuse ou circulatoire ont le pouvoir de s'imbiber d'une quantité d'eau supérieure à celle qu'absorberait un tissu normal placé dans les mêmes conditions.

Collin et Drouet n'ont pas confirmé les résultats de ces différents auteurs : après injection d'extrait post-hypophysaire Choay les grenouilles ont subi une légère augmentation de poids mais sans œdèmes, et les grenouilles témoins avaient subi également une légère augmentation de poids. Novelli a repris leurs expériences, mais sur des crapauds ; il a infirmé leurs résultats : le crapaud grossit plus que le témoin, l'imbibition de ses tissus augmente, et cela avec des doses allant jusqu'à 5 milligr. de poudre par 100 gr. de poids d'animal.

b) *Injection sous-cutanée ou intradermique de sérum physiologique test d'Aldrich et Mac Clure.*

La recherche du temps de résorption de la boule d'œdème intradermique n'a pas donné de résultats probants dans le diabète insipide. Barrat, Marinesco et Parhon trouvent une diminution du temps de résorption après injection de rétropituitrine. Fonseca et de Carvalho, Marcel Labbé, Gilbert Dreyfus et Sendrail, Avenard ne notent aucune modification dans le diabète insipide, et après injection de pituitrine.

c) *Injection sous-cutanée de sérum physiologique.*

Biedl injecte sous la peau du sérum physiologique pur ou mélangé avec de l'extrait de lobe postérieur ; dans le premier

cas les tissus ne retiennent aucune trace d'eau; dans le deuxième cas au contraire, les tissus restent un moment imbibés.

d) *Teneur en eau des tissus et organes.*

Parhon, Kahane et Marza injectent à des animaux du pituitariol Roche, ils obtiennent une augmentation de la teneur en eau de la thyroïde, du thymus, des surrénales, du pancréas, des reins; une diminution dans le cerveau, et les glandes génitales, peu de modifications dans les muscles.

e) *Action des diurétiques tissulaires.*

Molitor et Pick constatent que les diurétiques tissulaires : urée, glucose, solutions hypertoniques, empêchent l'antidiurèse provoquée par l'injection d'extrait post-hypophysaire; celui-ci favoriserait donc l'imbibition des tissus. Dans un cas (observation LXIII, personnelle), nous n'avons pas constaté cet antagonisme : l'injection de 50 cc. de sérum glucosé hypertonique à 30 p. 1.000 n'a pas modifié la diurèse produite par l'injection de rétropituitrine.

Stehle montre que chez le chien normal l'urine recueillie après l'injection de rétropituitrine contient de très grandes quantités de potassium, calcium, magnésium, phosphore et relativement peu de sodium; il y a donc eu décharge dans le sang des ions propres aux tissus et rétention tissulaire relative du sodium dont le rôle est hydropigène. L'action antidiurétique, selon Stehle, serait due à l'accroissement de la capacité des tissus à retenir l'eau à la suite de mutation d'électrolytes.

CONCLUSIONS

Parmi ces diverses théories, laquelle est la plus vraisemblable? Certaines sont notoirement insuffisantes, ne tiennent compte que d'un fait, ne cherchent pas à expliquer le mécanisme intime de l'action antidiurétique de la post-hypophyse. En somme, deux théories principales résistent à une augmentation même légère, la théorie rénale et la théorie tissulaire. Les théories de l'hydrémie et de l'abaissement du seuil de l'eau ne sont en réalité que des modalités de l'une et l'autre, selon qu'on admet que la dilution sanguine et le seuil de l'eau dépendent des reins ou des tissus. Finalement l'action de la post-hypophyse est-elle primitivement rénale ou tissulaire? Il est encore actuellement difficile de répondre définitivement; il est possible d'ailleurs, sinon probable que reins et tissus interviennent chacun pour leur part. Il semble, cependant, que la théorie tissulaire doive l'emporter, c'est elle qui compte le plus d'arguments en sa faveur. Et en définitive si cette théorie est vraie, elle comporte encore bien des problèmes à résoudre. Quel est le mécanisme intime de l'imbibition tissulaire? Les variations du chlore et des protéines sont encore peu étudiées et jusqu'ici semblent insuffisantes à expliquer tous les phénomènes. S'agit-il de rétention chlorée tissulaire? de vaso-constriction capillaire? de modifications du pH tissulaire ou sanguin (Etienne et Girard, observation de Marinesco et Parhon avec acidose tissulaire)? ou bien y a-t-il production dans les tissus de cythormones (Krogh et Lewis)?

CHAPITRE III

Le foie

Comme pour la thyroïde, nous montrerons d'après les recherches expérimentales et d'après l'étude biochimique des affections hépatiques, quelle influence exerce le foie sur la composition chimique du sang, sur l'imbibition des tissus et sur la diurèse, nous essaierons d'en conclure le mécanisme intime de l'action du foie dans les échanges de l'eau.

A. FOIE ET SANG

1° Foie et équilibre minéral du sang

Les recherches de Gaujoux et Brahié avaient signalé une rétention chlorurée chez les cirrhotiques. Mais ces résultats ont été contestés et par les procédés actuels de dosage on a constaté dans les cirrhoses un abaissement du chlore sanguin portant à la fois sur le chlore total, le chlore plasmatique et le chlore globulaire (Thiers). Achard, M^{lle} Lévy et Pacu ont également trouvé dans le plasma des cirrhoses éthyliques un abaissement du chlore; de plus, ils ont remarqué une augmentation du sodium et du potassium.

2° Foie et protéines

On connaît bien le rôle du foie dans la formation du fibrinogène; des expériences plus récentes ont montré qu'il jouait aussi un grand rôle dans le métabolisme des protéines sériques.

Claude Bernard le premier avait observé que le foie pouvait fixer les albuminoïdes; en injectant de l'ovalbumine dans la veine jugulaire d'un lapin, il constata la présence de cette substance dans l'urine; mais si l'injection avait été poussée dans la veine porte, l'urine ne contenait plus d'ovalbumine.

Dans les cirrhoses, on a pu mettre en évidence de grosses modifications de la protéinémie. Mais si tous les auteurs sont d'accord pour admettre une hyperglobulinémie au moins relative (Filinski), la plupart signalent cependant une hypoprotéinémie totale avec abaissement de la pression osmotique (Achard, Grigault et Codounis, Abrami et Wallieh, Fiessinger et Gothil). On a pu cependant observer un chiffre de protéines totales normal ou même augmenté. Dans notre observation (observation VIII), le malade atteint de cirrhose démontrée anatomiquement, avait un chiffre de protéines totales de 84, ce qui avec la technique employée, constitue un taux assez élevé; le rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ était nettement abaissé: 0.90. Abrami et Wallieh, qui ont spécialement étudié la question, considèrent que l'hypoosérinémie est le phénomène principal, plus important que l'hyperglobulinémie.

Expérimentalement, Binet et Codounis ont montré que dans le sérum de la veine porte les albumines sont plus abondantes

que dans le sang artériel, que dans le sérum des veines sus-hépatiques les albumines sont moins abondantes que dans le sang artériel. Il y a surtout diminution des globulines.

De ces différents faits, il résulte que le foie apparaît comme jouant un rôle important dans la fixation des albumines et principalement des globulines; dans l'insuffisance hépatique, on observe de l'hyperglobulinémie, une hyposérinémie et par conséquent abaissement de la pression osmotique des protéines, ainsi s'explique, selon la théorie de Govaerts, la tendance aux œdèmes.

3° *Foie et cholestérine*

La cholestérine est éliminée régulièrement par la bile. Dans les ictères, les rétentions biliaires, il existe une hypercholestérinémie importante. Celle-ci peut aussi être observée dans les cirrhoses.

4° *Foie et hydrémie*

a) *Dans les maladies du foie*, il existe en général une hydrémie assez importante, une augmentation du volume plasmatique par rapport au volume globulaire à l'hématocrite.

Landau et Von Pap, par des injections intraveineuses d'eau salée dans les maladies du foie, ont prouvé l'existence d'une hydrémie provoquée, évaluée par le procédé de numération globulaire. Chez les sujets sains, l'hydrémie dure une heure, elle

est peu marquée ou n'existe même pas du tout. Dans l'ictère catarrhal et dans toutes les maladies du foie elle se prolonge; dans les cirrhoses elle dure jusque trois à quatre heures.

b) *Physiologiquement*, le même fait a été démontré.

Lehmann trouve constamment plus de matières solides dans le sang sus-hépatique que dans le sang porte; le foie diminuerait donc normalement l'hydrémie d'origine digestive. L'auteur expliquerait le fait par soustraction d'eau servant à la bile, mais la quantité d'eau qui disparaît est de beaucoup supérieure à la quantité de bile.

Lamson et Roca injectent du sérum physiologique dans les veines de chiens normaux; ils constatent, par le dosage de l'hémoglobine, une hyperhydrémie qui disparaît en quarante minutes; chez des chiens porteurs de fistule d'Eck, ils constatent une hyperhydrémie durant deux heures.

Ces différents faits cliniques et expérimentaux sont concluants: le foie, normalement, diminue l'hydrémie; dans l'insuffisance hépatique, le sang est riche en eau.

Des expériences faites par Parhon, Marza et Cahane n'ont pas la même valeur: les auteurs donnent à des cobayes 0 gr. 25 de poudre hépatique par jour; ils trouvent peu de variations de la teneur en eau du sang, cependant une légère diminution a été notée. Ces expériences n'infirmement pas les résultats des expériences précédentes; elles n'ont pour but que d'étudier le rôle du foie comme glande à sécrétion interne, ou de préciser s'il existe dans le foie des produits exerçant quelque action sur le métabolisme de l'eau. Le rôle du foie *in situ* peut être tout différent.

B. FOIE ET TISSUS

1° *Chlore tissulaire*

La chloropexie tissulaire dans les cirrhoses est signalée par Thiers, Gaujoux et Brahic.

2° *Inbibition tissulaire. Foie et rétention de l'eau*

Nous avons décrit dans un chapitre précédent l'ascite et les œdèmes hépatiques. Expérimentalement, on a démontré que le foie jouait un rôle dans la teneur en eau des tissus.

a) *Dans les affections hépatiques*, on peut expérimentalement prouver l'hydrophilie tissulaire ou, d'une façon plus générale, la rétention d'eau dans l'organisme :

— *la boule d'œdème*, dans l'insuffisance hépatique et en particulier à la phase préascitique des cirrhoses, se résorbe beaucoup plus rapidement que normalement;

— De Pollitzer et Stolz injectent 2 cc. d'une solution de *novasurol* à 10 % à des sujets normaux, à des hépatiques; chez les sujets dont le foie est indemne, la perte de poids est de 500 à 600 cc.; chez les sujets dont le foie est touché, elle est de 1.000 à 3.500 cc. Il y a donc accumulation d'eau au cours des affections hépatiques.

b) *Les expériences chez l'animal* sont aussi concluantes.

Magnus a observé une rétention hydrique chez des chiens soumis à l'empoisonnement phosphoré.

Perroncito abouche chez des chiens la veine porte à la veine cave; quand les animaux sont remis de leur opération, il lie l'artère hépatique et le cholédoque; la survie est de quarante-quatre à soixante-douze heures. A l'autopsie, il constate un épanchement péritonéal important, la veine porte est restée perméable et la pression y est inférieure à la normale; l'auteur en conclut que l'ascite n'est pas due à l'hypertension portale, mais à une lésion propre de la cellule hépatique.

Parhon, Marza et Cahane, après administration de 0,25 de poudre hépatique par jour à des cobayes, constatent une diminution de la teneur en eau des muscles.

C. FOIE ET DIURÈSE

De nombreuses expériences prouvent le rôle du foie dans la diurèse; nous ne citerons que les principales.

Hashimoto montre que l'injection d'extrait hépatique est plus diurétique que l'injection d'extrait gastro-duodénal, jujénal, colique, etc...

Molitor et Pick étudient l'influence de la caféine sur la diurèse du chien. Chez le chien normal, la caféine produit une légère diminution de la diurèse hydrique; le chien porteur de fistule d'Eck ne réagit pas à cette influence antidiurétique de la caféine.

Glaubach et Molitor préparent des extraits de foie de bœuf et montrent que certaines parties du foie se montrent particulièrement antidiurétiques, tandis que d'autres, dans des conditions spéciales, augmentent la sécrétion urinaire. Ils utilisent, dans leurs expériences, des chiens dont ils enlèvent un quart ou la moitié du tissu rénal, ou bien ils lient les trois quarts de la circulation rénale, ou encore ils enlèvent les deux reins l'un après l'autre. Chez les chiens présentant des signes graves d'urémie, l'injection sous-cutanée d'extrait hépatique diurétique donne un résultat heureux, la diurèse augmente et atteint le taux observé avant l'opération, l'état général s'améliore; l'amélioration est durable dans les cas où la partie restante du rein s'est hypertrophiée.

D'après ces derniers auteurs, le tissu hépatique aurait des propriétés différentes dans ses différents lobes. Ceci explique vraisemblablement quelques résultats contradictoires observés par certains auteurs. H. Roger signale en effet une action antidiurétique de l'extrait hépatique, mais avec augmentation de l'excrétion uréique.

D. MÉCANISME DE L'ACTION DU FOIE DANS LE MÉTABOLISME DE L'EAU

Le rôle du foie dans le métabolisme de l'eau est absolument certain, mais son mode d'action est encore discuté. En plus de son action mécanique, le foie sécrète-t-il une hormone spéciale, ou élimine-t-il des autolysats agissant sur le rein ou sur les tissus?

1° *Rôle mécanique du foie : la barrière hépatique*

Le foie, glande annexe principale du tube digestif, reçoit par la veine porte presque toute l'eau ingérée. Gilbert et Lereboullet, en 1901, avaient déjà insisté sur la traversée hépatoportale comme facteur intervenant dans le débit urinaire. Mais c'est surtout l'école de Vienne, avec Pick, Molitor, Mautner, qui montra que le foie constituait une véritable *barrière* dressée contre l'envahissement de la circulation générale par l'eau venant du tube digestif. Cette conception de la barrière hépatique repose sur un fait anatomique : la présence dans les veines sus-hépatiques des animaux carnivores de couches musculaires formant de puissants anneaux. Elias et Dale ont décrit également chez l'homme des épaissements veineux sus-hépatiques favorisant la stase. Cohnheim et Lichtheim injectent à des animaux, dans la veine jugulaire, une quantité de liquide trois fois supérieure à leur masse sanguine totale ; chez le lapin, qui n'a pas de barrière hépatique, ils voient survenir un œdème pulmonaire mortel ; chez le chien, qui possède une barrière hépatique, le foie est gonflé d'eau et de l'ascite apparaît.

Les auteurs viennois ont montré que la barrière hépatique était gardée par un véritable système nerveux autonome physiologiquement adapté à la fonction de barrage : « L'excitation du pneumogastrique entraîne la fermeture, celle du sympathique l'ouverture de ce système de barrage ». Sous l'influence de l'histamine, il se produit un spasme veineux, d'où diminution de l'apport d'eau ; l'adrénaline, au contraire, relâche les veines sus-hépatiques, d'où reflux de la lymphe vers le sang (Pick), le

volume du foie diminue; il en est de même après injection de pituitrine (Mautner et Pick).

En somme, ainsi que nous l'avons déjà dit dans notre préambule, le foie apparaît comme un des principaux *réservoirs* ou dépôts de sang. Comme la rate, le foie peut se contracter dans certaines conditions physiques ou sous l'effet de certains produits médicamenteux ou opothérapiques (adrénaline); il régularise aussi la masse et la concentration du sang circulant. Ces variations du volume du foie ont d'ailleurs été prouvées par la radiographie après opacification par le thorium (Baumann et Starling).

*2° Existe-t-il une hormone hépatique
agissant sur le métabolisme de l'eau?*

De multiples faits tendent à démontrer que le foie se comporte parfois autrement que comme une simple barrière mécanique. Nous avons donné, dans le chapitre relatif aux œdèmes hépatiques, les idées nouvelles défendues principalement par Abrami et Wallich sur la tendance générale aux œdèmes des hépatiques, et montré que l'ascite n'était vraisemblablement pas uniquement due à l'hypertension portale, mais encore à l'hydrophilie tissulaire. L'action diurétique des extraits hépatiques constatée maintes fois chez l'homme, et prouvée expérimentalement chez l'animal par Glaubaeh et Molitor, constitue un argument encore meilleur. Cow parla le premier d'hormone hépatique diurétique; Molitor et Pick, qui pourtant démontrèrent le rôle de barrage du foie, croient également à l'existence d'une hormone hépatique chargée de régulariser le métabolisme de l'eau.

Cette hormone n'a pas été isolée, aussi son existence est-elle encore discutée. Hashimoto attribue l'action diurétique des extraits du foie à l'existence de substances minérales dans ses extraits. Roger croit à l'influence des autolysats hépatiques dans la diminution de la diurèse ; il injecte des autolysats à des lapins, la diurèse passe de 200 cc. à 15 ou 20 cc.

Si l'hormone hépatique existe, une autre question se pose encore ; agit-elle sur les reins ou sur les tissus ? On a beaucoup incriminé les reins : Gundermann, par injection d'extrait de foie lésé ; Clairmont et Haberer après ligature du cholédoque, observent des lésions rénales ; les meilleurs diurétiques dans les cirrhoses avec ascite sont les mercuriels, dont l'action rénale est prouvée. Ces arguments n'ont que peu de valeur et on peut en objecter de semblables aux partisans de la théorie rénale : les bienfaits des sels de calcium dont l'action tissulaire est prouvée, etc... Il semble qu'avec Villaret, Bénard et Bianconi, il faille être éclectique et admettre à la fois une action rénale des extraits hépatiques ou une inhibition de la diurèse par action des autolysats sur les reins (Roger), et une action tissulaire par modification de l'équilibre $\frac{\text{acide}}{\text{base}}$ des sels, du coefficient lipocyttique et surtout des protéines (Govaerts).

CHAPITRE IV

Autres glandes endocrines

Nous passerons plus rapidement sur les preuves expérimentales de l'action des autres glandes à sécrétion interne : pancréas, surrénales, glandes génitales sur le métabolisme de l'eau. Leur rôle est beaucoup moins important.

A. LE PANCRÉAS

1° *Pancréas et sang*

a) *Protéines.*

Sous l'effet des injections d'insuline, il se produit une diminution des protéines totales du sang, une diminution nette de la sérum-globuline sans grande modification de la sérum-albumine; il en résulte donc une élévation du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ (Uyeno, Nitzeșeu et Cancioviei).

Malkin injecte à des lapins 4 unités d'insuline et prélève le sang deux heures ou deux heures et demie après l'injection; il constate une diminution nette de la pression osmotique des protéines de 7 à 17 cc. d'eau environ.

Ces résultats, on le voit, sont contradictoires.

b) *Insuline et réserve alcaline.*

Tout le monde connaît les bienfaits de l'insuline dans l'acidose; elle augmente nettement la réserve alcaline du sang, par action sur le métabolisme du glucose.

c) *Métabolisme des graisses.*

L'insuline, en favorisant l'utilisation des hydrates de carbone, détruit les graisses; c'est un fait bien classique, l'injection d'insuline diminue les graisses et lipoïdes du sang, des surrénales et de l'ovaire (Kohno).

d) *Hydrémie.*

Le diabétique a le sang pauvre en eau. Nous avons déjà signalé l'hydrémie produite par les injections d'insuline. Par la méthode réfractométrique, Klein, Holzer, Widal, Abrami, Weil et Laudat ont montré la dilution rapide, intense et prolongée du sang chez les diabétiques soumis au traitement insulinique.

Winter injecte de l'insuline à des sujets normaux. Il constate une concentration du sang, prouvée par diverses mesures (augmentation de la pression osmotique du plasma, répartition des éléments figurés, hyperalbuminose, augmentation du résidu, abaissement du point de congélation, diminution de la masse sanguine). Chez les diabétiques traités par l'insuline depuis quelque temps, il trouve une concentration du sang, mais moindre que celle observée chez le sujet sain après une seule injection d'insuline.

Résultats contradictoires, on le voit, et qu'il faut attribuer sans doute aux différences d'expérimentation. Un fait apparaît

certain : chez le diabétique, la teneur en eau est diminuée, l'insuline combat ces troubles du métabolisme de l'eau, mais l'hydrémie est variable d'un individu à l'autre et probablement d'un instant à l'autre, selon les échanges d'eau dans l'organisme.

2° Insuline et tissus

Parhon, Cahane et Marza, par des injections d'insuline chez l'animal, trouvent une diminution de l'hydratation des muscles striés.

Chez les diabétiques, la teneur en eau des organes est diminuée. Meyer-Bisch attribue ce fait au rôle joué par le pancréas sur le métabolisme des hydrates de carbone et sur celui du chlore. Selon Winter, l'insuline ralentirait l'écoulement de la lymphe des tissus, augmenterait le Cl et le Ca, diminuerait l'albumine, le sucre et le K des tissus. La réserve alcaline, par contre, ne changerait pas; l'insuline enfin, contrairement à l'adrénaline, augmenterait la perméabilité des membranes cellulaires.

3° Insuline et diurèse

Nous rappellerons simplement ici que l'insuline, chez l'homme, peut être antidiurétique dans le diabète insipide et diurétique dans certaines néphrites et cardiopathies.

4° *Insuline et autres sécrétions internes*

Collin, Drouet, Watrin et Florentin ont prouvé, par des examens histologiques, qu'il y avait antagonisme fonctionnel entre le pancréas et l'hypophyse. La glande pituitaire stimule, la glande pancréatique endocrine freine la glycémie. L'hypoglycémie insulinique détermine un hyperfonctionnement de la glande hypophysaire avec retentissement sur le tuber. On trouve aussi, par l'hypoglycémie insulinique, des signes de suractivité de la glande thyroïde; les surrénales exercent leur adrénaline.

Les auteurs concluent de leurs travaux que l'insuline agit tout d'abord sur le foie, dont les réserves de glycogène disparaissent; elle agit immédiatement après sur les surrénales, dont elle provoque l'excrétion de l'hormone; l'adrénalinémie, rendue évidente par la spléno-contraction, provoque une forte hyperactivité de la glande pituitaire. Les hormones hypophysaires entraînent, après un certain délai, la suractivité du corps thyroïde qui retentit sur le thymus (atrophie) et sur le pancréas (hypertrophie des îlots de Langherans).

5° *Pancréas et circulation sanguine*

Nous rappellerons simplement que l'insuline du commerce s'est révélée nettement hypotensive. Alors que certains auteurs accusent l'insuline elle-même, d'autres incriminent les impurétés et en particulier la choline et l'histamine. On a plutôt

tendance actuellement à croire qu'il existe une hormone pancréatique hypotensive spéciale. Santenoi a isolé la vagotonine agissant sur le cœur, les vaisseaux, la composition du sang par l'intermédiaire du vague.

L'ensemble des faits cliniques et expérimentaux ne permet pas de tirer des conclusions nettes. L'insuline semble, plus qu'aucune autre hormone, pouvoir agir dans des sens absolument différents. Il est absolument certain qu'elle peut produire de l'œdème, de l'hydrémie et diminuer certaines polyuries ; mais dans d'autres conditions, elle a pu donner des résultats absolument opposés. Elle agit d'ailleurs d'une façon fort variable sur les facteurs d'œdème. Elle lutte contre la rétention d'eau en détruisant les acides, mais elle favorise l'œdème en diminuant la pression osmotique des protéines et en favorisant la rétention de l'ion Na dans les tissus. Il est possible que ces diverses actions soient dues à l'action de l'hypoglycémie insulinaire sur les autres glandes à sécrétion interne ; les contradictions observées tiendraient à ce fait que les interactions des différentes glandes se suivent dans le temps, et ne sont pas simultanées.

B. LES SURRÉNALES

1° *Surrénales et sang*

a) *La polyglobulie adrénalinique et la concentration du sang.*

L'injection hypodermique d'un demi-milligramme d'adrénaline produit, une demi-heure après un accroissement net du nombre des globules rouges. Benhamou, Jude et Marchioni,

puis Binet ont bien montré l'existence de cette polyglobulie, surtout nette chez les sujets jeunes : ils l'expliquent par spléno-contraction vue à la radioscopie.

La spléno-contraction adrénalinique existe certainement, mais Raposo donne une toute autre explication de la production de la polyglobulie ; il a constaté que la splénectomie ne l'empêche pas de se produire, et il l'attribue à une concentration du sang d'origine vasculaire. Schenk, en 1920, émettait déjà l'hypothèse d'une transsudation des parties liquides du sang à travers les parois vasculaires, transsudation provoquée par l'hypertension adrénalinique ; il avait constaté que le taux des albumines et de l'extrait sec du sérum augmentait. Raposo a pratiqué toute une série d'expériences à ce sujet ; il prouve tout d'abord, par la recherche du test d'Aldrich et par la perfusion d'organes, que l'adrénaline n'agit pas sur l'hydrophilie des tissus ; il observe dans le sang une augmentation des albumines du plasma. L'adrénaline produirait donc essentiellement une hypertension sanguine ; la tension vasculaire l'emportant sur la pression osmotique des protéines, l'eau du sang filtre sous pression au niveau des capillaires, produit l'œdème pulmonaire et la polyglobulie ; secondairement, par concentration, la pression osmotique des protéines augmente, l'équilibre se produit, la transsudation cesse. La yohimbine provoque un effet absolument inverse.

b) *Le métabolisme des graisses.*

La cortico-surrénale est riche en cholestérine, elle joue un rôle certain dans sa formation et dans sa destruction (Chaufart). L'injection d'extrait surrénal diminue les graisses et

lipoïdes du sang, des surrénales et de l'ovaire ; l'injection d'extrait médullo-surrénal au contraire les augmente (Kohn).

c) La réserve alcaline.

L'injection d'adrénaline produit une diminution de la réserve alcaline (Macciotta).

2° Surrénales et tissus

Schulman et Marek recherchent le temps de résorption de la boule d'œdème provoquée sur la face externe de l'oreille du lapin ; l'injection intraveineuse d'adrénaline diminue le temps de résorption, l'injection sous-cutanée ne produit aucune modification nette. Mais Fonseca et de Carvalho, Raposo n'ont trouvé aucun effet de l'adrénaline sur le test d'Aldrich ; il est vrai qu'ils n'ont pas utilisé la voie veineuse.

Parhon, Marza et Cahane, par des injections de lipoïdes surrénaux, ont observé une diminution assez nette de l'hydratation des muscles. Après surrénalectomie, le thymus, les reins, le sang, l'hypophyse, le pancréas, le cerveau, les muscles et le foie sont plus hydratés ; la thyroïde et le testicule le sont moins. L'injection d'adrénaline augmente l'eau des reins, du foie, du pancréas, du cerveau ou des surrénales ; elle diminue celle de la thyroïde, des testicules et des muscles.

3° *Surrénales et diurèse*

a) *Injection d'adrénaline.*

L'injection d'adrénaline provoque d'abord une réduction puis un accroissement de la diurèse; le premier effet serait dû à une vaso-constriction passagère, le deuxième à une action directe de l'adrénaline sur l'épithélium rénal ou à une augmentation de la pression sanguine dans l'appareil filtrant glomérulaire (Bardier et Frenkel).

Arnstein et Redlich ont montré que l'adrénaline entrave, chez des chiennes à fistule vésicale, l'accroissement du flux urinaire consécutif à l'ingestion d'eau ou de solution chlorurée sodique, mais pas l'augmentation de diurèse produite par l'ingestion de solutions à forte pression osmotique (urée. $\text{So}^4 \text{Na}^2$). Ces auteurs invoquent à la fois la vaso-constriction et les modifications du pouvoir d'imbibition des tissus.

Zunz constate que l'éphédrine diminue aussi la diurèse, mais d'une façon moins nette que l'adrénaline. L'auteur expérimente sur des chiens à fistule vésicale permanente après ingestion d'eau, ou d'une solution de NaCl, ou encore d'une solution d'urée; les urines diminuent en quantité, l'excrétion en NaCl et en urée diminue également.

Par perfusion du rein, l'addition d'adrénaline au liquide de perfusion augmente la sécrétion urinaire (Richard et Plan).

b) *Surrénalectomie.*

La surrénalectomie chez le lapin, le chien et le chat provoque une hyperazotémie considérable, et entraîne un défaut d'élimination de la P.S.P., une diminution de l'excrétion de

l'urée et de la créatinine, sans grands troubles de l'élimination du NaCl (Porak et Chabanier, Marshall et Davis); Silvette et Britton ont cependant constaté chez les rats une diminution de l'excrétion des chlorures.

c) Injection d'extrait cortico-surrénal.

Silvette et Britton, chez des rats privés de capsules surrénales, mais recevant un extrait de cortico-surrénale, ne constatent pas les troubles de la diurèse observés chez les témoins opérés.

4° Surrénales et appareil vasculaire

La médullaire surrénale, embryologiquement d'origine sympathique, est étroitement liée au fonctionnement du système nerveux autonome. L'adrénaline est le meilleur excitant du grand nerf sympathique dans tout son domaine; en ce qui concerne la circulation sanguine principalement, elle produit de la tachycardie, de l'hypertension paroxystique, de la vasoconstriction périphérique.

5° Conclusions

Il existe dans les capsules surrénales deux glandes différentes : la médullo-surrénale, dont l'hormone est bien isolée : l'adrénaline, et la cortico-surrénale, dont l'hormone n'est pas encore nettement isolée mais dont l'existence semble certaine (cortine).

La médullo-surrénale, par l'adrénaline, exerce surtout son action sur les vaisseaux par le système sympathique et peut-être par action directe. L'influence de l'adrénaline sur les échanges d'eau semble être avant tout une action vasculaire.

La cortico-surrénale, ainsi que le prouvent les observations cliniques de quelques maladies d'Addison et les expériences de Silvette et Britton, excite la sécrétion rénale et semble surtout agir sur le métabolisme azoté.

C. LES GLANDES GÉNITALES

Parhon, Cahane et Marza ont étudié l'influence des glandes génitales sur la teneur en eau des organes et des tissus.

La castration ovarienne augmente la teneur en eau du sang, des muscles, des surrénales; elle diminue celle de l'hypophyse de la thyroïde, des reins, du cerveau, du thymus et du pancréas.

L'injection de lipoides ovariens augmente l'eau du pancréas, du sang, des reins, du foie, des surrénales, de l'ovaire: elle diminue celle du thymus, de la thyroïde et du cerveau.

Les expériences de castration testiculaire, et les injections de lipoides orchitiques n'ont donné aucun résultat net.

D. LA GLANDE RÉNALE

L'extrait rénal possède une *action diurétique*. Lépine, Brown-Séquard, Deulafoy l'avaient déjà proposé dans les oliguries.

Gabriels note l'action diurétique de l'extrait frais de pulpe de rein au cours de la perfusion rénale. Des injections sous-cutanées de 15 à 20 cc. de sérum de veine rénale dans certains cas d'oligurie auraient provoqué la diurèse et amélioré les troubles fonctionnels. (Lewis, Van Bogaert, Spillman et J. Parisot). Le liquide de perfusion ayant traversé le rein provoque une injection intraveineuse, une diurèse marquée, diurèse à la fois hydrique, chlorurique et azoturique (Richet, Gournay et Minet).



TROISIÈME PARTIE

PARTIE EXPÉRIMENTALE ET BIOCHIMIQUE

EXPERIENCES PERSONNELLES

Nous avons nous-même, recherché l'influence qu'exerçait quelques extraits glandulaires sur la diurèse et la composition du sang. Au début de notre travail, nous n'avions pour but que l'étude des effets produits par l'extrait thyroïdien ; dans la suite nous avons également employé quelques autres produits endocriniens.

Notre étude a tout d'abord porté sur l'action des doses répétées et journalières d'extrait glandulaire ; nous avons ensuite dans quelques cas recherché l'effet que produisait une dose unique injectée.

CHAPITRE PREMIER

Doses répétées

I. PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Individu choisi

Les sujets d'expériences étaient des individus hospitalisés pour des affections en général peu graves. Une bonne partie d'entre eux ne présentaient aucune affection glandulaire, rénale, cardiaque ou hépatique; souvent ils entraient à l'hôpital pour une maladie légère et peu caractérisée.

Beaucoup étaient hypertendus légers ou légèrement obèses. Deux femmes utilisées pour l'étude de l'extrait thyroïdien étaient myxoédémateuses. Quelques uns étaient atteints d'affections assez graves : œdèmes d'origine indéterminée, cirrhose hépatique, insuffisance ventriculaire gauche, etc...

Régime et durée de l'expérience

Le temps d'expérience est assez long : au minimum quinze jours : trois jours avant l'administration de l'extrait glandulaire, le malade est soumis à un régime fixe de boissons, sa diurèse est étudiée; pendant 10 jours nous donnons le produit

opothérapique ; et les trois jours qui suivent, nous recueillons encore les urines. Quand nous avons pu le faire, la diurèse a été étudiée dans les dix jours qui ont suivi la cessation du traitement endocrinien. Pendant tout ce temps, on comprendra aisément qu'il est difficile de soumettre le sujet à un régime alimentaire très strict ; aussi nous l'avons laissé au régime d'hôpital en l'obligeant à boire tous les jours pendant la durée de l'expérience, la même quantité de liquide. En général il buvait un litre et demi d'eau d'Evian et un bol de lait.

Produits opothérapiques employés

L'extrait thyroïdien (1) a été donné *per os* le plus souvent à doses légères : 0 gr. 10 par jour pendant cinq jours, puis 0 gr. 20 les cinq jours suivants, soit en tout 1 gr. 50 d'extrait thyroïdien. Dans quelques cas seulement nous avons donné des doses plus élevées, 0,30, 0,40, 0,50 ; nous avons dû souvent interrompre dans ce cas l'expérience par suite de phénomènes d'intoxication thyroïdienne.

La thyroxine Roche a été administrée soit en injection sous-cutanées à raison de 1 milligr. par jour pendant dix jours, soit *per os* à raison de 1 milligr. par jour pendant cinq jours et 2 milligr. les cinq jours suivants.

(1) Les marques que nous avons employées sont différentes : thyroïdine Byla, extraits Choay et Fournier.

Tous les autres produits (2) ont été employés en injections hypodermiques : post-hypophyse, extrait ovarien, extrait hépatique, à raison d'une ampoule par jour pendant huit à dix jours.

Recueil des urines — Prélèvement du sang

Le volume des urines de vingt-quatre heures est noté pendant toute la durée de l'expérience. L'excrétion chlorurée dans une bonne partie des cas a été recherchée dans les trois jours qui précèdent et dans les trois jours qui suivent l'administration du produit à étudier.

Le sang est prélevé le matin du quatrième jour quelques heures avant l'absorption de la première dose, et le matin qui suit la cessation du traitement : il est recueilli dans trois tubes ; deux de ces tubes contiennent de l'oxalate neutre de potassium en poudre, et en très petites quantités, 2 p. 1.000 environ pour rendre le sang incoagulable. Nous avons employé l'oxalate afin de ne pas influencer la répartition du chlore entre le plasma et les globules (travaux de Guillaumin). L'idéal serait de pouvoir réfrigérer l'échantillon (le froid, on le sait, retarde l'action coagulante), ou bien d'utiliser un anticoagulant « antiferment du type de l'hirudine. L'hirudine maintient en effet l'équilibre initial, mais c'est un produit peu courant et très cher. L'anticoagulant salin s'impose donc ; malheureusement,

(2) Nous avons employé la post-hypophyse N° 4 Choay, la folliculine Fournier, l'extrait hépatique Choay, l'extrait ovarien Choay, l'extrait total des surrénales Choay.

tous les anticoagulants salins apportent des modifications à l'équilibre initial plasma-hématies. Guillaumin a montré qu'avec tous ces sels, il y avait toujours passage de l'eau des

globules vers le plasma. Le rapport $\frac{\text{Cl globule}}{\text{Cl plasma}}$ se trouve donc

être erroné par excès avec les citrates, par défaut avec les oxalates; mais de tous, c'est l'oxalate qui expose aux erreurs minima; il ne faut pas utiliser une concentration supérieure à 2 p. 1.000. Outre les deux tubes de sang non coagulé, on prélève un troisième tube sans anticoagulant. Les deux premiers tubes servent au dosage du chlore total, du chlore globulaire et du chlore plasmatique; le troisième contenant du sang coagulé sert au dosage des protéines.

Techniques de dosage

Il importe de donner quelques détails sur les techniques, car les résultats ne valent qu'en fonction de la méthode qui les a fournis; et la plupart des chiffres contradictoires publiés sont dus à des techniques différentes et souvent insuffisantes.

a) *Evaluation du rapport* $\frac{\text{volume plasma}}{\text{volume globules}}$.

Dans le premier tube, contenant environ 15 cc. de sang non coagulé, nous avons tout d'abord évalué le rapport $\frac{\text{volume plasma}}{\text{volume globules}}$, que nous désignerons par la lettre R.

Le sang est versé dans des tubes cylindro-coniques rigoureusement gradués en dixièmes de centimètres cubes, puis il est centrifugé à l'aide d'une centrifugeuse électrique puissante. La centrifugation doit être poussée; elle exige un quart d'heure à une demi-heure de temps par échantillon de sang; elle est arrêtée lorsque deux centrifugations successives donnent un même chiffre. Une simple lecture donne les volumes respectifs de globules et de plasma.

b) *Dosage du chlore.*

Le plasma retiré par siphonnage de ce premier tube centrifugé sert au dosage du chlore que nous effectuons par la méthode, désormais classique, de Laudat. Nous séparons le chlorure d'argent par filtration.

Le tube N° 2 est destiné au dosage du Cl total.

Le Cl globulaire est déduit par calcul. Des déterminations directes et indirectes nous ont en effet montré que les différences enregistrées étaient toujours assez faibles.

c) *Dosage des protéines.*

Les protéines sont dosées dans le sérum du tube N° 3. La méthode suivie est celle d'Adnot, qui annihile complètement l'influence perturbatrice des lipides. Nous en donnons rapidement le principe. Le sérum est délipidé par l'acétone; le précipité obtenu est dissous dans l'eau distillée; dans une partie de cette solution, on provoque la précipitation totale des protéines par de l'acétone en excès; dans une autre partie, on précipite les globulines par le gaz carbonique à saturation. La sérum-albumine est déterminée par différence. Elle n'est jamais entraînée avec les globulines.

Nous appellerons R le rapport $\frac{\text{volume plasma}}{\text{volume globules}}$; Cl T le
 chlore total; R Cl le rapport $\frac{\text{Cl plasma}}{\text{Cl globules}}$; P T les protéines
 totales; $\frac{s}{g}$ le quotient $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$.

Conditions expérimentales

Les conditions expérimentales doivent être très rigoureuses. En particulier, le sang doit être recueilli en observant certaines précautions :

a) R peut varier sous l'influence de l'ingestion des liquides.

Chez un individu, nous avons donné un litre d'eau d'Evian à boire en dix minutes; nous avons pratiqué une prise de sang avant et une autre trois quarts d'heure environ après l'ingestion. Voilà les résultats obtenus :

AVANT
 R = 1,34

APRÈS
 R = 1,71

Dans un autre cas cependant, et dans les mêmes conditions expérimentales, nous avons obtenu des résultats opposés; il est vrai que si on pouvait considérer le premier individu comme

presque sain, le deuxième au contraire présentait de l'hyper-tension avec signes d'insuffisance ventriculaire gauche et polyurie :

AVANT	APRÈS
R = 1,47	R = 1,34
Cl pl = 3,48	Cl pl = 3,46

En tout cas, il résulte de ces expériences que la prise de sang doit être effectuée dans des conditions identiques, à jeun si possible, ou à égale distance des ingestions de liquides.

b) *R peut varier sous l'influence de la fatigue.*

Le sujet doit être dans un repos absolu.

c) *R varie sous l'influence de la fièvre.*

Chez deux individus, nous avons produit de la fièvre par l'injection intraveineuse de dmeleos, et nous avons étudié le sang avant et après :

I	
AVANT	APRÈS
	T° = 38°8
	5 h. après l'injection
R = 1,40	R = 1,78
II	
AVANT	APRÈS
	T° = 38°6 5 h. après
R = 1,01	R = 1,59
Cl total 2,60	Cl total 2,73
Cl pl. 3,47	Cl pl. 3,47
Cl gl. 1,75	Cl gl. 1,55
Protéines 73	Protéines 72
s 39	s 38
$\frac{s}{g} = \frac{39}{34} = 1,14$	$\frac{s}{g} = \frac{38}{34} = 1,11$
g 34	g 34

Dans ce deuxième cas, les dosages montrent une augmentation du chlore total, sans modification du chlore plastamique, une diminution du chlore globulaire. Ces chiffres s'expliquent très bien; par augmentation du volume plasmatique, le chlore total augmente car le chlore plasmatique est plus abondant que le chlore globulaire. La légère diminution des protéines observée est peut-être due à une légère dilution du sang, à une véritable hydrémie.

La fièvre augmente donc le volume plasmatique; cette augmentation ne se manifeste d'ailleurs qu'au bout de quelques heures; au début de l'accès, alors même que la température atteignait 39°, nous n'avons pas, dans un cas, observé de modifications :

III

AVANT
 $R = 1.81$

APRÈS 1 HEURE
 $R = 1.84$

Il importe donc, pour pouvoir comparer les chiffres de dosage et en particulier les valeurs de R et de Cl , que le sujet d'expérience n'ait présenté pendant toute la durée du traitement, aucune élévation de la température.

d) R varie avec le vieillissement du sang.

Le sang doit être centrifugé dans les deux premières heures qui suivent son prélèvement, surtout en période de temps chaud. Le vieillissement du sang rend sa centrifugation plus difficile, plus longue à obtenir; et nous avons observé, à un ou deux jours d'intervalle, une diminution importante de R . On obtient ainsi des valeurs erronées non seulement du volume plasmatique, mais aussi de certains éléments constituants du sang.

Le vieillissement modifie la perméabilité globulaire, permet la diffusion de certains produits existant primitivement à la fois dans les hématies et le plasma, mais à des concentrations différentes. Or, ce déséquilibre originel est nécessaire au jeu des actes physiologiques. En opérant sur un sang modifié par l'âge, on risque de ne pas saisir la véritable physionomie chimique du sang circulant. Voici un exemple qui va vous montrer les différences susceptibles d'observation : nous avons pratiqué une prise de sang à un individu ; une première centrifugation a été faite deux heures après (1) ; nous avons en outre gardé un peu de sang sans préalablement l'agiter, et une autre partie après agitation :

2 HEURES APRÈS	2 JOURS APRÈS	2 JOURS APRÈS
	SANS AGITATION	AVEC AGITATION
$R = 2,35$	$R = 1,60$	$R = 1,29$

Le sang sera donc centrifugé dans un temps fixe et le plus court possible après son prélèvement.

e) *Ces précautions étant observées, R ne varie sensiblement pas chez le même individu.*

Chez deux individus au repos, le matin à jeun, n'ayant pas présenté de fièvre, nous avons, à quatre jours d'intervalle, fait

(1) Nous avons eu l'occasion de vérifier qu'au bout de ce temps, les chiffres obtenus étaient très sensiblement les mêmes que ceux obtenus sur échantillons centrifugés aussitôt leur prélèvement

une prise de sang, et nous avons centrifugé deux heures après ; nous avons obtenu les chiffres suivants :

I	
	4 JOURS APRÈS
R = 1,26	R = 1,34
II	
R = 1,34	R = 1,29

R ne varie donc sensiblement pas ; les légères modifications observées ne doivent pas compter ; elles peuvent être imputées à diverses causes d'erreur ; d'une façon générale, nous n'admettons comme valable, à plusieurs jours d'intervalle, qu'une variation atteignant au moins 0,20 en plus ou en moins.

II. RÉSULTATS OBTENUS

A) *Extrait thyroïdien « per os »*

L'extrait thyroïdien administré *per os* entraîne des modifications importantes de R. Nous ne recherchions pas particulièrement, au début de nos expériences, les modifications du volume plasmatique ; nous avons surtout en vue les variations des protéines et du chlore ; ce fut pour nous une surprise de constater une augmentation presque constante du volume plasmatique par rapport au volume globulaire.

R, chez un individu normal, est sensiblement égal à 1,30. Ce rapport est diminué chez les pléthoriques, il est augmenté dans l'anémie et dans la plupart des affections chroniques même non fébriles : maladies du foie, des reins, des poumons, cardio-

pathies, etc.... Nos recherches ont porté, nous l'avons dit, sur des sujets à peu près normaux et sur des sujets atteints de ces différentes affections.

Or, fait intéressant à souligner, l'effet de la thyroïdisation diffère selon que R originel est supérieur ou inférieur à la normale.

Nous sommes donc amenés à distinguer deux groupes :

1^{er} Groupe : $R < 1,35$

2^e Groupe : $R > 1,35$

1^{er} GROUPE. -- $R < 1,35$

	R		C I T		R C L		P t		$\frac{s}{g}$	
	av.	ap.	av.e	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.
I. S	0,84	1,28	2,38	2,39	1,79	2,29	72	74	1,25	1,24
II. Cour.	0,913	1,64	2,50	2,73	2,39	2,9	70	73	1,22	1,1
III. Bo	0,95	1,36	2,63	2,84	1,87	1,58	75	75	1,27	1,27
IV. Ma	0,97	1,525	2,59	2,60	1,98	2,42	74	74	1,17	1,3
V. Del	1	1,55	2,13	2,55	3,3	3,06	76	75	1,23	1,14
VI. Cor	1,04	2,31	2,70	2,80	1,9	2	78	77	1,22	1,27
VII. Der.	1,06	1,77	2,88	2,96	2	2,10	75	75	1,5	1,34
VIII. N.	1,10	1,55	2,63	2,73	1,73	1,78	74	72	1,16	1,18
IX. V	1,25	1,86	2,48	2,61	2,26	2,40	74	74		
X. Deg	1,26	2,32	2,90	2,80	1,61	2,24	80	78	1,31	1,29
(myxoedeme)										
XI. Mu	1,32	1,95	2,39	2,84	1,6	1,98	75	78	1	1,05
XII. R.	1,22	1,34								

TABEAU I

Ioses en gr.		diurèse en cc.			excrétion chlorurée par 24 h.		Poids en kg	
		av.	fin.	jour. suiv.	av.	ap.	av.	ap.
I.	1 gr. 60	2000	1450	2000	18,84	12,25	78,5	77.
II.	1 gr. 50	1000	1000					
VI.	1 gr. 70	2450	1900	2300	17,5	12,09	74,700	74,900
V.	1 gr. 50	1400	1600	1600	12,54	13,58	82	81,500
VI.	1 gr. 40	1400	1000	2000				
VII.	2 gr.	2300	2300	2300	16,60	16,81	59,200	59,300
IX.	1 gr. 40	1400	1600	1900			47,	45,200
X.	2 gr. 50	900	900	1200	5,76	4,19	73,850	70,0
myxoedème XII.	1 gr. 50	1300	1100		13,57	9,2	57,5	56,5
XII. R.	3 gr. 30	2250	2700				65,	63,700

TABLEAU II

COMMENTAIRES. — Ces tableaux nous montrent les effets du traitement thyroïdien chez les sujets dont le sang est relativement pauvre en matières liquides.

1° *Augmentation nette du R.*

Le fait est pour ainsi dire constant. Dans deux échantillons de sang prélevés sur le même individu avant et après extrait thyroïdien, le second présentait une augmentation nette du volume plasmatique: dans la plupart des cas, par simple sédimentation, le fait était visible à l'œil nu. Il aurait été intéressant de pouvoir évaluer la masse totale du sang; malheureusement, la technique n'est pas encore bien au point, et les méthodes préconisées sont toutes sujettes à erreur. *A priori*, on peut cependant croire que le volume total du plasma aug-

mente; s'il n'en était pas ainsi, il y aurait destruction globale importante; or, cette destruction globulaire n'a jamais été démontrée. Dans un seul cas (XII), l'augmentation de R n'a pas été obtenue, mais le sujet avait reçu de fortes doses d'extrait thyroïdien et sa diurèse s'était fortement accrue.

2° *Augmentation du chlore total du sang.*

Dans huit cas sur onze, le chlore total a augmenté assez nettement. Cette augmentation est d'ailleurs due à l'augmentation du volume plasmatique, le plasma étant notablement plus riche en chlore que les globules.

3° Variations moins nettes du chlore globulaire et du rapport Cl plasma / Cl globules

Le Cl plasmatique ne varie sensiblement pas. *Le chlore globulaire subit une légère diminution*; cette diminution est probablement due au passage du chlore des tissus dans le plasma, le Cl globulaire reflétant assez bien le Cl tissulaire. Il en résulte une augmentation du rapport $\frac{\text{Cl plasma}}{\text{Cl globules}}$ observée huit fois sur onze.

On remarquera d'ailleurs que la plupart des sujets examinés étant des « hospitalisés », donc des anormaux, leur équilibre chloré était déjà nettement perturbé. Le R Cl originel était donc, selon les cas, ou supérieur, ou inférieur à la normale, dont nous situons les variations physiologiques entre 1,90 et 2,10. Cette mise au point étant faite, on voit que les modifica-

tion du R Cl sont habituellement peu marquées lorsque le R Cl initial est normal. Deux exemples nous sont fournis par les cas VI et VII. Les variations sont au contraire plus accentuées lorsque le R Cl est originellement en deça ou au delà de la normale. Elles correspondent généralement à des changements de la concentration du Cl globulaire qui s'abaisse lorsque R Cl est inférieur à la normale et qui s'élève très légèrement dans le cas contraire. Les cas I, II, X et XI le montrent.

4° *Peu de modifications des protéines et du rapport* $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$.

Nous n'avons pas observé de modifications importantes des protéines sériques; si l'on admet cependant que le volume total du plasma a augmenté, la quantité totale des protéines du sérum a certainement augmenté parallèlement.

5° *La diurèse et l'excrétion chlorurée diminuent d'abord, mais augmentent dans les jours qui suivent la fin du traitement.*

Dans les dix cas où la diurèse fut étudiée, nous avons observé quatre fois une diminution dès la fin du traitement; dans trois cas, il n'y eut aucun changement; dans deux cas, une légère augmentation; dans un seul cas (XII), une augmentation nette, mais on remarque que dans ce cas, l'individu avait reçu des doses relativement fortes et que R n'a pas changé.

Dans les jours qui suivent, presque constamment la diurèse augmente pour atteindre et même dépasser le chiffre initial.

Il est vrai que parfois les malades ont présenté de la diarrhée, des sueurs et même des vomissements, ce qui explique

la diminution de poids constatée, malgré la diminution de la diurèse.

L'excrétion chlorurée, dans l'ensemble, est restée parallèle à la diurèse, la concentration du NaCl par litre d'urine ne changeant guère.

En résumé, avec les doses d'extrait thyroïdien que nous avons employées, nous avons obtenu principalement *une augmentation du volume plasmatique*. Il ne s'agit pas de véritable *hydrémie* ou de dilution sanguine, puisque le taux de Cl plasmatique et des protéines n'ont guère changé. Il s'est produit en réalité une *augmentation absolue de l'eau, du chlore et des protéines du plasma*, en supposant toutefois que le volume total du sang s'est accru. Le mot *hydrémie* est donc inexact; l'expression « *diurèse interstitielle* » est impropre, puisqu'il ne s'agit pas de véritable diurèse; s'il fallait employer un néologisme, nous dirions **plasmhémiasis** ou **plasmhémiease** (1).

Une première conclusion semble donc devoir résulter de cette première série d'expériences : l'extrait thyroïdien produit tout d'abord un passage de l'eau, du chlore et des protéines des tissus ou des organes dans le sang, une *plasmhémiease*; l'action diurétique existe, mais elle est secondaire, et nous croyons avoir nettement dissocié les deux stades. Dans le cas XII, par contre, à cause sans doute des doses fortes employées, les deux stades n'ont pas été discernés.

(1) Des mots grecs, πλάσμα, αιμα, ηζις (action).

2^e GROUPE. — R > 1,35

	R		C L T		R C L		P t		$\frac{s}{g}$	
	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.
XIII. A....	1,35	1,29	2,4	2,7	2,14	1,88	75	72	1,5	1,4
XIV. B. .	1,48	1,74	2,56	2,83	2,44	1,97	80	78	1,16	1,16
XV. H. .	1,51	1,98	2,44	2,46	3,88	3,14		76		
XVI. L. .	1,60	1,66	2,70	2,73	2,19	2,27	75	75	1,34	1,34
XVII. Ver.	1,63	1,79	52,6	72,7	21,9	2,63	72	72	1,18	1,15
XVIII. F. .	,163	1,79	2,51	2,47	3,23	4,5		70		1
XIX. Van	1,65	1,32	2,70	2,66	2,24	2,16	72	73	1,25	1,28
XX. S... .	1,87	2,19	2,91	2,91	1,66	1,93	80	80	1,17	1,22
XXI. V. .	2,13	1,94	2,80	2,78	2,13	2,49	75	75	1,20	1,20
XXII. K. .	3,42	3,39	2,85	2,80	3,5	3,5	76	75	1	1,08

TABLEAU III

	Doses en gr	Diurèse en cc.			Excrét. NaCl 24 h.		C 1 Plasma	
		av.	fin	ap.	av.	ap.	av.	fin
XIII. A. ...	1 gr. 40	2700	2900	2900	27,78	27,2	3,40	3,40
XIV. B.	1 gr. 50	1300	1800		7,65	12,93	3,42	3,40
XVI. L.	1 gr. 40	1200	2000	1800	10,20	16,50	3,42	3,46
XVII. Ver. ..	1 gr. 40	1360	1500		10,50	9,50	3,25	3,42
XIX. Van. .	1 gr. 40	1800	2000		16,50	18	3,43	3,46
XX. S.. ...	1 gr. 50	1100	1500	1500			3,38	3,43
XXI. V. ...	2 gr.	2900	2900				3,37	3,49
XXII. K. ...	1 gr. 50	1350	1300		8,97	8,02	3,4	3,34

TABLEAU IV

COMMENTAIRES. — La lecture des deux tableaux dressés ci-dessus montre que le traitement thyroïdien produit des effets différents chez les sujets dont le sang est riche en matières liquides.

1° *Peu de modifications de R.*

En général, R varie très peu ; on note une légère augmentations dans cinq cas sur dix ; augmentation très légère n'atteignant même pas 0,20 dans un cas (cas XVIII) et allant tout au plus jusqu'à 0,47 (cas XV) ; alors que dans le premier groupe, nous avons obtenu des augmentations dépassant l'unité.

2° *Peu de modifications de la chlorémie.*

Le chlore total a augmenté légèrement dans quatre cas sur dix.

Dans les six autres cas, il n'a guère changé. Le rapport $\frac{\text{Cl plasma}}{\text{Cl globules}}$ a augmenté dans cinq cas sur dix, diminué dans trois cas, et est resté sensiblement le même dans les deux autres cas. Ces variations peuvent être comparées dans leur mécanisme à celles du même rapport dans le groupe I. Dans cinq cas sur dix, on note une très légère augmentation du chlore plasmatique.

3° *Peu de modifications des protéines.*

Dans trois cas sur huit, augmentation légère du rapport s/g par augmentation au moins relative de la sérine ; mais dans deux cas, très légère diminution du même rapport.

4° *Augmentation presque constante et relativement précoce de la diurèse.*

Dans huit cas où la diurèse a été étudiée, elle a augmenté assez nettement dans six cas; elle s'est maintenue élevée dans les jours qui suivaient la cessation du traitement thyroïdien. La polyurie apparaît d'ailleurs beaucoup plus vite que chez les individus du premier groupe, souvent vers le troisième jour après le début du traitement.

5° *Augmentation de l'excrétion chlorurée.*

L'excrétion chlorurée a été étudiée dans six cas; dans trois de ces cas, nous avons remarqué une assez nette augmentation de cette excrétion dans les urines de vingt-quatre heures. En général, la concentration par litre d'urine ne varie pas, l'excrétion chlorurée restant parallèle à la diurèse.

En résumé, tout se passe comme si les sujets de ce deuxième groupe présentaient déjà, avant l'administration thyroïdienne, un sang riche au maximum en matières liquides, comme s'il existait donc un seuil de volume plasmatique. Dans ces conditions, l'action « plasmhémiasique » ne peut être mise en évidence, seul le stade rénal est décelable. L'extrait thyroïdien dans ce groupe paraît *à priori* exercer une action purement rénale; cependant, il est permis de supposer, en raison des résultats obtenus dans le premier groupe, en raison de la légère augmentation de la chlorémie observée, que le stade tissulaire existe, mais il n'a pu être isolé.

b) *Repos post-thyrôidien*

Nous avons fait remarquer ci-dessus que dans les jours qui suivaient la cessation du traitement thyroïdien, la diurèse augmentait ou se maintenait un certain temps élevée par rapport à son chiffre normal.

Dans quelques cas, huit, dix, quinze jours après et dans les mêmes conditions expérimentales, sans qu'aucune médication n'ait été instituée entre temps, nous avons en plus fait un nouvel examen du sang.

Voici les résultats obtenus :

		R			CLT			RCL			Pt			$\frac{S}{E}$		
		av.	ap.	rs	av.	ap.	rs	av.	ap.	rs	av.	ap.	rs	av.	ap.	rs
III.	Bo .	0,95	1,36	1,09	2,63	2,84	2,80	1,87	1,58		75	75	76	1,27	1,27	1,3
IV.	Mo .	0,97	1,525	1,82	2,59	2,60	1,60	1,98	2,42	1,7	74	74	75r	1,17	1,3	1,27r
V.	Del.	1	1,55	2,38	2,13	2,55	2,75	3,3	3,06	2,72	76d	75	76	1,23	1,14	1,17
X.	Deg	1,26	2,32	1,86												
XV.	B.....	1,48	1,74	1,87	2,56	2,83	2,84	2,44	1,97	1,85	80	78	77	1,16	1,16	1,25
XVI.	L.....	1,60	1,66	1,15	2,70	2,73	2,7									
XVII.	Ver.	1,63	1,95	1,62	2,67	2,72	2,77	1,97	2,63	1,81	72	72	73	1,18	1,15	1,21
XX.	S. ...	1,87	2,19	2,14							80	80	81	1,17	1,22	1,19

TABLEAU V

COMMENTAIRES. — Dans cinq cas sur huit, *R se maintient élevé* : l'augmentation de Cl total persiste également dans quatre cas sur six, et on note dans la plupart des cas une très

légère augmentation des protéines et du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$.

Donc, l'extrait thyroïdien continue son action quelque temps après qu'on a cessé de l'administrer. Malgré l'augmentation de la diurèse, le sang reste riche en matières liquides, en chlore; il semble se produire même une légère augmentation des protéines et de la sérum-albumine.

Cette latence d'action d'extrait endocrinien n'est d'ailleurs pas inconnue; on savait bien que chez les myxœdémateux, la baisse de poids et l'amélioration de l'état général persistaient entre les cures opothérapiques.

Nous avons déjà montré plus haut que les différents métabolismes ne pouvaient être accrus sans qu'il y ait en même temps augmentation des échanges de l'eau, véhicule de toutes les matières fixées ou éliminées par l'organisme, et la richesse du sang en matières liquides est la preuve de cette intensité de la circulation d'eau entre tissus, espaces lacunaires, sang et reins, circulation qui persiste tant que le produit agit.

c) *Théobromine et Extrait thyroïdien*

Après les expériences précédents, nous avons conclu que l'extrait thyroïdien agit avant tout sur les tissus; aussi avons-nous recherché dans quelques cas l'effet produit par l'association d'un diurétique rénal : la théobromine.

a) Dans deux cas, aussitôt la cessation du traitement thyroïdien, nous avons donné 1 gr. de *théobromine* seule par jour, pendant huit jours.

	R		CLT		RCL		Pt		s/g		Diurèse en cc.	
IV.	1,52	1,13	2,60	2,60	2,42	2	74	75	1,3	1,2	1900	2300
XVII.	1,95	1,56	2,72	2,79	2,53	1,8	72	75	1,15	1,2	1500	1700

TABEAU VI

COMMENTAIRES. — 1° *Diminution de R.*

2° *Diminution de R Cl*, corollaire de la diminution de R, par diminution du volume plasmatique.

3° *Augmentation de la diurèse*, comme on devait s'y attendre.

b) Dans trois cas, nous avons donné, pendant huit jours, 1 gr. de *théobromine* et 0 gr. 20 d'extrait thyroïdien par jour. Deux de ces cas avaient servi à l'expérience précédente; nous pouvons ainsi comparer l'action de la *théobromine* seule avec celle de l'association *théobromine-extrait thyroïdien*; dans le troisième cas, l'expérience a été faite après un repos post-thyroïdien.

	R		CLT		RCL		P t		s/g		Diurèse en cc.	
	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap	av.	ap.	av.	ap
IV. M. .	1,13	1,61	2,60	2,77	2	1,86	75	75	1, 2	1,2	2300	2700
X. D...	1,86	2,45	2,80	2,84	2,24	2,60	78	79	1,29	1,26	900	1300
XVII. Ver.	1,56	2,07	2,79	2,81	1,8	1,97	75	72	1,2	1,18	1700	2100

TABEAU VII

COMMENTAIRES. — 1° *Augmentation de R*, comme par l'extrait thyroïdien seul.

2° *Légère augmentation du Cl total*, comme par l'extrait thyroïdien seul, et par le fait de l'augmentation du volume plasmatique.

3° *Augmentation nette de la diurèse*, fait qui n'avait pas été observé avec l'extrait thyroïdien seul, et augmentation plus nette que par la théobromine seule.

L'association extrait-thyroïdien et théobromine est donc très active; elle provoque une diurèse beaucoup plus rapide et plus importante que ne le font l'extrait thyroïdien ou la théobromine employés seuls; et cela, parce qu'elle exerce son action à la fois sur les tissus et sur les reins.

d) *Thyroxine*

La thyroxine est un produit chimiquement défini, qui existe dans les extraits thyroïdiens. Mais les extraits thyroïdiens contiennent autre chose que la thyroxine, aussi avons nous voulu comparer les effets causés par l'un et l'autre de ces médicaments. Dans quatre cas, nous avons donné de la thyroxine Roche *per os* ou par injection sous-cutanée, à raison de 1 à 2 mmgr. par jour pendant dix jours, soit en tout 10 à 15 mmgr.

	R		CLpf		P t		s/g		diurèse cc.	
	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.
IX. Van. 10 mmgr. per os.	1,24	1,25	2,31	3,26	74	75				
XXII. M. . 15 mmgr. per os. . .	1,56	1,44	3,37	79	78				1300	1900
XXIV B..... 8 mmgr. intravei neux.	1,90	2,46	3,37	3,37	84	86	0,9	0,9	250	250
XXV. S.L.. 12 mmgr. sous-cut.	1,59	1,65	3,41	3,44	78	79	1,1	1,02	1250	1500

TABLEAU VIII

COMMENTAIRES. — 1° *Pas de modification de R*, sauf dans le cas XXIV, sur lequel nous reviendrons.

2° *Tendance à légère augmentation des protéines totales.*

3° *Augmentation nette de la diurèse.*

L'augmentation de la diurèse est très nette; importante, elle apparaît vers le troisième jour du traitement.

Dans le cas XXV, nous avons étudié en plus l'urée sanguine et les éliminations de l'urée et du NaCl :

	AVANT	APRÈS
Azotémie	0,25	0,50
Volume urinaire en cc.	1.250	1.500
Urée de l'urine des 24 heures.....	10 gr. 03	16 gr. 06
NaCl de l'urine de 24 heures	8 gr. 77	12 gr. 15
Densité de l'urine de 24 heures	1.009	1.016

Dans le cas XXIV, on le voit, les résultats sont différents de ceux des autres cas. Mais alors que les trois autres malades étaient atteints d'affections légères banales, le cas XXIV était une cirrhose de Laënnec qui s'est montrée rebelle à tout traitement; tous les diurétiques employés ont été inefficaces (if. Obs. LVIII), et le malade est mort dans le service. Dans ce cas, on le voit, R a augmenté, la diurèse est restée minime; nous n'avons donc pu déceler qu'un stade de « plasmhémiease ».

Le cas IX, lui aussi, est intéressant. Qu'on se rapporte au tableau I; le cas IX avait reçu aussi de l'extrait thyroïdien; or, l'extrait thyroïdien a produit des effets différents de ceux de la thyroxine; la thyroxine n'a pas agi sur R mais a augmenté nettement la diurèse; l'extrait thyroïdien employé ensuite après une période de repos fit passer R de 1,25 à 1,86, et la diurèse de 1.400 cc à 1.600 cc. seulement.

La thyroxine ne produit donc pas les mêmes effets que l'extrait thyroïdien; elle augmente rapidement la diurèse, sans qu'on puisse déceler un stade d'enrichissement du sang en matières liquides. Nous croyons cependant, à cause des expériences faites sur l'animal, et en raison du comportement spécial du cas XXIV, que l'action est d'abord tissulaire. La thyroxine est un produit très actif, et l'on peut croire qu'à cause de la rapidité de son action, ce premier stade n'a pu être isolé.

Seul, le stade rénal a pu être mis en évidence dans nos expériences de doses prolongées.

E) *Post-hypophyse*

La post-hypophyse N° 4 Choay a été employée dans quelques cas, à raison d'une ampoule par jour, en injections sous-cutanées pendant plusieurs jours.

		R		CLT		RCL		P t		s/g		diurèse en cc.	
		av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.
IV.		1,82	1,81	2,60	2,74	1,7	2,11						
12 inj.													
V.	Def....	2,38	1,35	2,75	2,84	2,72	1,58	76	76	1,17	1,11	1000	1000
11 inj.													
XXVI.	L. ...	2,42	2,26		2,55			78	76	1,16	1 10		
6 inj.													
XXVII.	T. ...	1,88	1,83									1300	1250
6 inj.													
XXVIII.	K. ...	2,21	2,07					72	72			6500	1500
diabète insip.													
4 inj.													

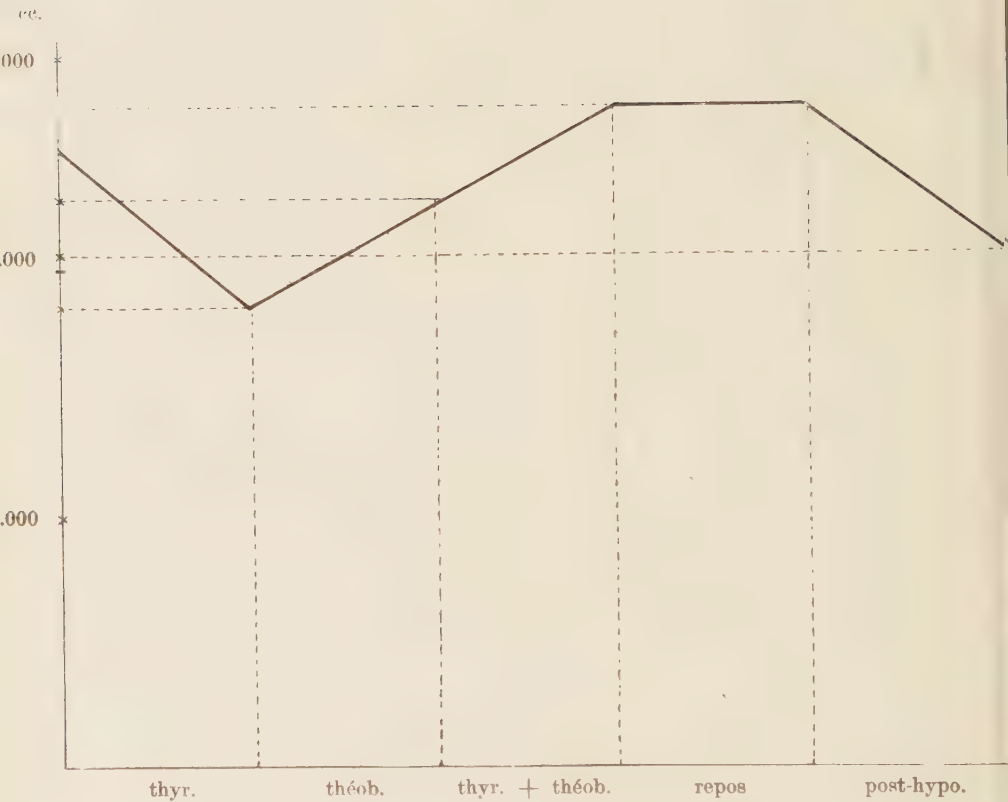
TABLEAU IX

Nous avons, de plus, pesé les malades et nous avons pris leur tension artérielle avant et après expérience; nous n'avons obtenu de variations que dans le cas V, dans lequel le poids est passé de 82 kilos à 83 kg. 500, et la T.A. de 21/10 à 23/12.

COMMENTAIRES. — 1° *L'action paraît fort variable, selon les individus, en ce qui concerne le rapport* $\frac{\text{volume plasma}}{\text{volume globule}}$, *le Cl et les protéines.*



COURBE I. — Variations de R dans le cas IV.



COURBE II. — Variations de la diurèse dans le cas IV.

Explications. — R a augmenté par la thyroïde seule, par l'association thyroïde-théobromine pendant le repos post-thyroïdien; il a diminué par la théobromine seule; la post-hypophyse ne l'a pas fait varier.

La diurèse varie en sens inverse de R par la thyroïde ou la théobromine employées seules, elle varie dans le même sens avec l'association thyroïde + théobromine et dans le repos post-thyroïdien, elle diminue avec l'hypophyse.

2° Dans deux cas sur quatre, nous avons obtenu une diminution assez nette *de la diurèse*: diminution surtout nette dans le cas XXVIII, où il s'agissait d'ailleurs de diabète insipide; dans les deux autres cas, le volume urinaire n'a pas changé.

3° Dans le cas V, nous avons observé une diminution nette de R, une augmentation de poids, un accroissement de la pression artérielle, portant à la fois sur la maxima et la minima. Dans ce cas, et dans ce cas seulement, la post-hypophyse semble avoir exercé une action opposée à celle que produit la thyroïde, une rétention d'eau dans les tissus.

En résumé, l'action de la post-hypophyse est variable selon les individus; elle a cependant plutôt tendance à diminuer la diurèse et à produire une rétention aqueuse dans l'organisme.

Les deux courbes ci-contre montrent les variations de R et de la diurèse produite dans le cas IV par l'influence successive de la thyroïde, de la théobromine, de l'association théobromine-thyroïde, du repos, de la post-hypophyse.

F) *Extrait hépatique*

	R		CLT		RCL		P t		s/g		diurèse en cc.	
	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.
XXIX. cirrhose, 8 piq	1,78	2,22	2,85	2,84	2,24	2,37	77	76	1,26	1,23	800	1500
XXX. Polynéo- rite 9 piqûres	2,06	2,38	2,74	2,79	2,57	2,67	73	74	1,02	1,	1500	2400
XXXI. Anémie grave, 10 piq.	2,91	3,08									1200	1400

TABLEAU X

COMMENTAIRES. — 1° *Augmentation constante et légère de R*, même lorsque R est déjà préalablement très élevé, sans augmentation relative des protéines et du chlore; il y a diminution du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$, par légère diminution de la sérine.

2° *Augmentation nette de la diurèse*, surtout chez les insuffisants hépatiques.

Ces faits montrent bien que le foie n'agit pas seulement comme barrière mécanique; ses extraits renferment en plus des produits (hormones? sels minéraux?) qui mobilisent l'eau des tissus et augmentent la diurèse.

g) *Extraits ovariens*

Avec l'extrait ovarien en injections sous-cutanées à raison d'une injection par jour pendant douze jours, nous n'avons obtenu, dans trois cas, aucune modification importante du sang et de la diurèse. R est resté sensiblement le même; par contre, la pression artérielle a toujours un peu baissé. Par exemple, une tension de 18/10 avant l'expérience devenait 16/9 après. Mais on sait qu'il a été démontré que tout extrait endocrinien, par l'histamine et la choline qu'il renferme, peut déterminer une légère baisse de tension. La chute tensionnelle obtenue fut d'ailleurs passagère.

H) *Divers*

Ce dernier tableau donne les résultats obtenus avec divers produits. Ces expériences, faites sur une moins grande échelle, souvent isolées même, n'ont pas de valeur absolue; nous regrettons de n'avoir pu les continuer. Nous avons jugé utile cependant de les citer dans ce travail; elles pourront servir pour des recherches ultérieures.

	R		Diur se en cc.	
	avant	après	avant	après
XXXII. V.H. 11 inject. de 15 u. d'insuline.	1,07	1,12	1400	1450
XXXIII. B. 10 inject. de 15 u. d'insuline,	2,15	2,10	1500	1600
XXXIV. D. 6 inj. d'ext. Tot. surrénales.	1,47	1,69	1650	1550
XXXV. M. 6 inject. ext. Tot. surrénale	1,46	1,62	1900	1950
XXXVI. B. L gouttes digitaline	2,14	,297	1000	2000
XXXVII. C. 10 inj. 1/4 mmgr. intra-veineuse ouabaine.	1,3	1,22	1500	2000
XXXVIII. B. Cirrhose, Cacl2, 10 gr. par jour et per os, 6 jours.	1,88	1,70	300	350
XXXIX. V. Cirrhose CyHg intrav. 8 cg.	2,22	,213	1500	2900
XL. L. Extrait rénal 6 inj.	1,65	1,61	2000	2300
XLI. B. Cirrhose ponction d'ascite.	1,96	2,36		

TABLEAU XI

COMMENTAIRES. — 1° *L'insuline*, employée chez deux individus, n'a produit aucun effet sur le sang ni sur la diurèse; nous n'avons pas obtenu de modification de la chlorémie.

2° *L'extrait total de surrénales* a produit une *légère augmentation de R*, mais n'a pas agi sur la diurèse. Nous n'avons pas pu rechercher les modifications du chlore et des protéines sanguines.

3° Les différents diurétiques essayés : digitale, ouabaïne, CaCl_2 , Cy Hg en injection intraveineuse, ont généralement produit l'effet attendu : augmentation de la diurèse, sauf pour le cas XXXVIII ; mais le malade présentait une cirrhose de Laënnec qui a résisté à tout diurétique. On remarquera que la digitaline, qui n'a été malheureusement étudiée que dans un cas, a produit une augmentation de la masse liquide du sang. Nous avons de plus recherché, avec ces différents diurétiques, les modifications de la chlorémie et de la protéinémie; seule, la digitaline a provoqué une assez forte diminution de la protéinémie, 75 au lieu de 79; le rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ a baissé aussi, mais très légèrement, de 1,26 à 1,20 ; le chlore plasmatique ayant aussi baissé légèrement, 3,38 au lieu de 3,45, on peut déduire que la digitaline a produit une véritable *hydrémie* et une dilution sanguine; les autres diurétiques n'ont produit aucune modification appréciable.

4° *L'extrait rénal*, étudié chez un individu, a légèrement augmenté la diurèse, sans modifier *R*.

5° La ponction d'une ascite volumineuse chez un cirrhotique a produit, à quelques heures d'intervalle, une augmentation assez nette de *R*, ce qui indique bien une mobilisation de l'eau des tissus, probablement vers le péritoine.

CHAPITRE II

Dose unique

I. PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Chez quelques individus, le plus souvent indemnes de toute maladie de la nutrition, quelquefois cependant légèrement hypertendus ou atteints d'insuffisance hépatique (nous le signalerons dans nos tableaux), nous avons recherché l'effet produit sur le sang par l'injection d'une dose unique d'un produit opothérapique. Le sujet est à jeun et au repos; nous faisons un premier prélèvement de 15 cc. environ de sang oxalaté; nous injectons alors soit : 1° un ou deux milligrammes de thyroxine par voie intraveineuse; 2° une ampoule de post-hypophyse N° 4 Choay; 3° par voie sous-cutanée, un demi-milligramme d'adrénaline par voie hypodermique. Une demi-heure après l'injection pour la thyroxine et l'adrénaline, une heure, quelquefois deux heures après pour la post-hypophyse, nous pratiquons un second prélèvement de sang de 15 cc.; nous avons recherché dans ce sang le rapport R, et quelquefois le Cl plasmatique, quelquefois les protéines.

Chez un seul individu nous avons fait la même expérience, mais en même temps que le sujet était soumis à l'épreuve de Volhard (ingestion de 1 litre d'eau d'Evian en un quart d'heure), et nous avons étudié dans ce cas la diurèse pendant quatre heures.

Nous ne prétendons pas accorder à ces expériences une valeur absolue; nous reconnaissons que l'injection d'une seule dose d'un produit glandulaire n'agit pas nécessairement de la même façon que la sécrétion physiologique d'une hormone.

Une injection brutale détermine, par l'intermédiaire de chocs nerveux, des modifications vasculaires qui peuvent être indépendantes de la nature du produit injecté, ou en tout cas sont plus différentes de celles que produit un apport lent et continu dans la circulation sanguine.

Nous reconnaissons d'autre part que des sujets différents, atteints d'affections diverses même légères, réagissent différemment à un même produit. Il eût fallu un grand nombre d'expériences pour pouvoir tirer des conclusions vraiment intéressantes. Toute une étude serait à faire sur l'effet produit dans le sang par l'injection de différents produits.

Nous avons tenu cependant à faire figurer ici les résultats que nous avons obtenus, afin de pouvoir les comparer avec ceux produits par les doses prolongées; peut-être seront-ils d'ailleurs à l'origine de travaux plus complets.

II. RÉSULTATS OBTENUS

1) *Sujet à jeun. Influence de quelques produits glandulaires sur le sang.*

A) *La thyroxine intraveineuse*

	R			CL plasma			Protéines		
	av.	1/2 ap.	1 h	av.	1/2 ap.	1 h ap.	av.	1/2 ap.	1 h ap.
I. M.....	1,68	1,48							
II. W.	1,29	0,19	0,98	3,57	3,57	3,67	76	78	78
III. Bo.....	0,95		0,76	3,46		3,43			
IV. D.....	2,38	2,13							
V. Der... ..	2,28	1,92					75,5	77	
VI. L... ..	1,34	1					80	83	
VII. V	1,69	1,50					75	76	
VIII. Br... .. Cirrhose rebelle.	1,70	1,96		3,37	3,37				
IX. Ba... .. Insuffisances hé- patique	1,52	1,68		3,55	3,55				

TABLEAU XII

COMMENTAIRES. — 1° *Diminution presque constante de R*, puisqu'elle a été observée dans sept cas sur neuf. Les deux cas VIII et IX qui ont réagi par une légère augmentation sont particuliers ; les deux malades étaient atteints d'affections graves : l'un présentait une cirrhose de Laënnec dont nous avons déjà maintes fois parlé, et qui s'est montrée rebelle à tout diurétique ; il est mort rapidement dans le service ; l'autre

avait une polynévrite alcoolique avec troubles mentaux et signes d'insuffisance hépatique; lui aussi est mort subitement dans la suite. Les autres sujets, au contraire, étaient atteints d'affections diverses très légères. Peut-être faut-il voir dans ces deux exceptions un argument en faveur de l'influence du foie dans l'action de la thyroxine.

2° *Pas de variations du chlore plasmatique.* Nous n'avons pas recherché le chlore total, il aurait fallu trop de sang; une prise de sang assez importante fausserait les résultats que donnerait une seconde prise de sang pratiquée une demi-heure après. Il est vraisemblable qu'à cause de la diminution du volume plasmatique, et de la non-variation du chlore plasmatique, nous aurions obtenu une légère diminution du chlore total.

3° *Augmentation assez nette du taux des protéines.* Ce fait présente une grande importance; il indique une *concentration* du sang, une diminution de l'hydrémie. Ce n'est donc pas ici une simple diminution du plasma que produit la thyroxine, elle le concentre, elle diminue surtout l'eau du sang.

Dans quelques cas, nous avons de plus pris la tension artérielle et le pouls avant et après l'injection. Une fois sur deux environ, nous avons obtenu une augmentation légère de la minima et une diminution du pouls; dans les autres cas, nous n'avons constaté aucun changement. Par exemple, dans le cas V, la tension artérielle prise à l'oscillomètre de Pachon au même bras, par le même opérateur et dans la même position du malade, est passée de 13/8 avant l'injection à 13/9,5 une demi-heure après l'injection de thyroxine, le pouls étant passé de 96 à 72 pulsations à la minute.

Dans les deux cas VI et VII, nous avons dosé le fer sanguin avant et après l'injection; dans le cas VI, nous n'avons obtenu aucune modification avant et après la thyroxine; dans le cas VII, par contre, le fer a augmenté assez nettement et est passé de 398 à 434 mmgr.; ce qui est en faveur d'une augmentation de l'hémoglobine, d'une augmentation de globules rouges, à condition que la valeur globulaire n'ait pas changé; ce fait ne nous étonne pas d'ailleurs, puisque par suite de diminution de R, il y a au moins augmentation relative du nombre des globules rouges.

La thyroxine semble donc, à dose unique et en injection intraveineuse, produire chez l'homme des effets différents de ceux produits par l'extrait thyroïdien, des effets également différents de ceux produits chez l'animal par la thyroxine elle-même à dose unique (expériences de Fujimaki et Hildebrandt). A quoi est due cette différence? Faut-il en conclure que la thyroxine n'a pas les mêmes propriétés que l'extrait thyroïdien, qui renferme d'autres produits que la thyroxine? Nous avons déjà vu, par l'étude de doses répétées, que l'effet était également différent de celui que provoque l'extrait thyroïdien. Ou bien faut-il incriminer le fait qu'il s'agit d'une dose unique administrée assez brutalement? Il faudrait, pour répondre à ces différentes questions, faire des recherches complémentaires.

Nous avons eu l'idée de rechercher les modifications de R de quart d'heure en quart d'heure dans les heures qui suivent l'injection; cette recherche serait très intéressante; il est possible que le volume plasmatique, que l'hydrémie subissent des oscillations, et qu'une phase de diminution du plasma précède une phase définitive d'hyperplasmie; malheureusement, chez l'homme, cette recherche présente certaines difficultés tech-

niques; ensuite, il est probable que des petites saignées successives exercent une influence sur la dilution sanguine.

Un fait est certain en tout cas: une demi-heure et une heure après l'injection de thyroxine, nous avons constaté presque constamment de la concentration sanguine. Comment expliquer ce fait? A notre avis, trois hypothèses sont à retenir :

a) *Une augmentation de la diurèse* expliquant la diminution passagère de la masse liquide du sang et la concentration des protéines; mais la thyroxine, nous l'avons vu dans d'autres expériences, n'augmente pas tellement la diurèse et surtout aussi rapidement; d'autre part, les diverses expériences de Marcel Labbé et Violle sur le métabolisme de l'eau montrent qu'il n'existe aucun rapport constant entre l'hydrémie et la diurèse; une polyurie s'accompagne souvent d'hyperhydrémie.

b) *Une décharge de globules rouges et de protéines* dans le sang par vidange des réservoirs (rate ou foie); on admet en général que la concentration splénique produit de l'hyperglobulie, mais sans hyperprotéïnémie; une vidange du foie pourrait augmenter la teneur du sang en protéines, mais non en globules rouges, et Wislieki a même attribué l'enrichissement du sang en matières liquides produit par l'extrait thyroïdien à une déplétion du réservoir hépatique dans la circulation sanguine; il est donc difficile d'incriminer l'un ou l'autre de ces réservoirs, puisqu'on constate à la fois de l'hyperglobulie et de l'hyperprotéïnémie; peut-être y a-t-il vidange à la fois du foie et de la rate. Dans le cas V, nous avons observé une augmentation de la tension minima et une diminution du nombre des pulsations cardiaques, faits qui sont en faveur d'une augmentation de la masse sanguine.

c) *Une action purement vasculaire de la thyroxine.* Nous avons toujours prélevé le sang dans les veines du pli du coude; il n'est pas impossible que dans les artères, dans les gros troncs vasculaires, par des modifications vaso-motrices périphériques, le sang présente une tout autre composition. Il est prouvé que la thyroxine agit sur le tonus sympathique dans le même sens que l'adrénaline (Kalmins) et, par conséquent, produit de la vaso-constriction des capillaires et une concentration du sang par augmentation de la pression hydrostatique et filtration d'eau à travers la paroi vasculaire; c'est le mécanisme invoqué par Raposo pour expliquer l'hyperglobulie adrénalinique.

De ces trois hypothèses, laquelle est la plus vraisemblable? Il est actuellement difficile de conclure définitivement. Les expériences devront être reprises et complétées; des prises de sang répétées après l'injection sont nécessaires; il serait également intéressant d'étudier le volume du foie et de la rate par la spléno-hépatographie, et surtout d'évaluer la masse totale du sang; de rechercher les tests sympathiques; d'expérimenter chez l'animal afin de déceler une concentration hépatique ou splénique, une augmentation de la diurèse, etc.. La première hypothèse est celle qui compte le moins d'arguments en sa faveur. Entre les deux autres hypothèses, qui possèdent toutes deux d'excellents arguments, nous donnons la préférence à la dernière, à cause de la similitude d'action de l'adrénaline, selon l'explication de Raposo. Il est possible d'ailleurs que chacune d'elles comporte une part de vérité.

B) *La post-hypophyse sous-cutanée*

	R				CL pl.				Pt.			
	av.	1 h ap.	2 h ap.	3 h ap.	av.	1 h	2 h	3 h	av.	1 h	2 h	3 h
I. Kest, hypertension-légère	1,50	1,68	1,57		3,28		3,35		72		72	
II. Kilek, diabète insipide.	2,21	1,97		2,44	3,53			3,53		72		72

TABLEAU XIII

COMMENTAIRES. — Ces deux cas nous montrent que R oscille d'un moment à l'autre; dans les deux cas, il a augmenté, mais à des temps différents. Pas de modification du chlore ni des protéines, donc pas de véritable dilution plasmatique.

c) *L'adrénaline sous-cutanée*

	R			CL pl			Pt		
	av.	1/2h. ap. I	1 h. ap.	av.	1/2h	1 h.	av.	1/2 h	1 h.
I. M..., 21 ans	1,56	1,17	1,15	3,37	3,37	3,37	79	79	79
II. L..., 63 ans	1,24	1,24	1,25	3,50	3,55	3,50	76	76	76
III. T..., 53 ans	1,88	1,90		3,30	3,30		75	75	
IV. C..., 49 ans	1,53	1,59							

TABLEAU XIV

COMMENTAIRES. — Une fois sur quatre seulement, nous avons obtenu l'effet attendu, c'est-à-dire une diminution de R par hyperglobulie. Il est vrai que dans ce cas seulement, il s'agissait d'un sujet jeune, les trois autres sujets étant relativement âgés; or, il a été démontré que la polyglobulie adrénalinique est surtout nette chez les jeunes.

On voit par la lecture du tableau que, contrairement aux résultats obtenus par Raposo, nous n'avons guère constaté de modifications des protéines; dans un cas seulement, et dans ce cas R n'a pas changé, les protéines totales ont très légèrement augmenté.

D) Injection intraveineuse de sérum glucosé hypertonique

Les effets produits dans le sang par l'injection intraveineuse de 50 cc. de sérum glucosé hypertonique à 30 % ne rentrent pas dans le cadre de notre sujet. Nous avons fait néanmoins deux fois l'expérience chez deux individus différents, afin de comparer son action à celle des produits endocriniens, et nous avons jugé utile de faire figurer ici les résultats que nous avons obtenus.

	R		CL pl		Pt		~g	
	av.	1/2 h	av.	1/2 h	av.	1/2 h	av.	1/2 h
I. M....	2,09	2,16	3,46	4,41	79	77	1,07	1,09
II. H....	1,69	1,57	3,48	3,48	76	73	1,50	1,02

TABLEAU XV

COMMENTAIRES. — L'injection intraveineuse de sérum glucosé hypertonique à dose de 50 cc. ne produit, après une demi-heure, aucune modification sensible de R, mais, par contre, détermine une *diminution nette du taux des protéines sanguines*.

L'effet est donc absolument différent de celui que provoque l'extrait thyroïdien à doses répétées et la thyroxine à dose unique, puisqu'en somme il s'agit d'une *véritable dilution sanguine*, mais sans augmentation du volume plasmatique.

2) *Mêmes expériences, mais sur un sujet soumis à l'épreuve de diurèse provoquée.*

Chez un même individu atteint d'hypertension légère avec polyurie de 3 ou 4 litres par 24 heures, nous avons pratiqué les mêmes expériences de dose unique, mais nous lui avons fait ingérer aussitôt après l'injection du produit à étudier, un litre d'eau d'Evian, et nous avons recueilli les urines pendant les quatre heures qui suivaient l'injection. Nous avons tout d'abord recherché les modifications sanguines et la diurèse par l'épreuve de Volhard simple, sans aucun médicament.

A) *Epreuve de Volhard simple*

Sang :

A jeun	R = 1,58	Cl plasma 3,42
Une heure après	R' = 1,31	Cl plasma 3,48

Urines :

Volume	1.000 cc.
Urée	2 gr. 68 par litre
NaCl	2 gr. 69 par litre
D U	1.002

B) *Epreuve de Volhard et injection intraveineuse
de 2 mmgr. de thyroxine*

Sang :

A jeun	R = 1,69	Cl plasma 3,42
Une heure après	R = 1,17	Cl plasma 3,44

Urines :

Volume	1.000 cc.
Urée	3 gr. 17 par litre
NaCl	2 gr. 83 par litre
D U	1.003

c) *Epreuve de Volhard et injection intramusculaire
d'une ampoule de post-hypophyse N° 4 Choay*

Sang :

A jeun	R = 1,47	Cl plasma 3,48
Une heure après	R = 1,34	Cl plasma 3,46

Urines :

Volume	500 cc.
D U	1.015
Urée	6 gr. 26 par litre
NaCl	9 gr. 36 par litre

d) *Epreuve de Volhard et injection sous-cutanée
de quinze unités d'insuline*

Sang :

A jeun	R = 1,39	Cl plasma 3,48
Une heure après	R = 1,46	Cl plasma 3,46

Urines :

Volume	950 cc.
D U	1.003
Urée	2 gr. 95 par litre
NaCl	2 gr. 54 par litre

COMMENTAIRES. Chose curieuse, après ingestion de liquide, R a diminué. A quoi cela tient-il? A des oscillations naturelles du volume plasmatique et de l'hydrémie, ou à un comportement particulier du malade étudié? Il présentait des troubles du métabolisme de l'eau, puisqu'il était polyurique. En tout cas, les épreuves suivantes permettent de comparer les diverses variations de R observées; il aurait fallu multiplier les expériences pour pouvoir en tirer des conclusions intéressantes; nous voyons cependant que c'est la thyroxine qui diminue le plus nettement la valeur de R; seule l'insuline produit une légère augmentation. La post-hypophyse produit une diminution légère, plus légère qu'après épreuve de Volhard simple.

Au point de vue diurèse, seule la post-hypophyse a eu un effet net : réduction importante du volume urinaire et augmentation de l'urine en urée et en NaCl; la quantité totale de NaCl éliminée est plus élevée qu'après ingestion d'eau simple.

Conclusions générales

I. LA GLANDE THYROÏDE

L'extrait thyroïdien employé chez l'homme à doses faibles et répétées produit une augmentation nette du volume plasmatique, une plasmhémie et secondairement, tardivement, un accroissement de la diurèse. L'action plasmhémiasique est moins nette dans les cas où le sang est originellement riche en matières liquides; par contre, on constate alors une augmentation plus rapide de la diurèse. Il se produit, dans tous les cas, une légère augmentation du chlore total. Lorsqu'il y a plasmhémie, comme il ne s'agit pas de dilution sanguine, on peut conclure que la masse totale des protéines sanguines s'est accrue.

La sécrétion thyroïdienne facilite donc le passage de l'eau des tissus et des organes vers la circulation sanguine. Mais le mécanisme intime de cette « diurèse interstitielle » n'est pas complètement élucidé. Il semble qu'il faille faire intervenir plusieurs facteurs :

1° L'augmentation de la chlorémie et de l'excrétion chlorurée est vraisemblablement consécutive à une diminution du chlore tissulaire. Mais ces variations de la répartition du chlore ne sont pas nécessairement primitives, elles peuvent être secondaires aux échanges d'eau.

2° Eppinger avait incriminé la destruction des protéines tissulaires entraînant une libération d'eau. Cette hypothèse est très vraisemblable; s'il n'est pas absolument prouvé que la pression osmotique des protéines sanguines augmente, la destruction des protéines cellulaires et l'accroissement du métabolisme azoté sont avérés. Ce mécanisme nous paraît devoir être pris en considération.

3° La sécrétion thyroïdienne, soit directement, soit par l'intermédiaire d'autres glandes endocrines (médullo-surrénale par exemple), soit par l'intermédiaire du système nerveux autonome, contrôle et facilite la déplétion des réservoirs sanguins (foie et rate en particulier). La vidange d'un organe tel que le foie peut très bien expliquer, à notre avis, l'augmentation du plasma sanguin. Cependant, les multiples expériences pratiquées sur l'animal et montrant l'influence de la thyroïde sur l'hydrophilie tissulaire nous permettent de dire que le facteur « réservoirs » n'est pas le seul à intervenir.

4° La sécrétion thyroïdienne modifie certainement l'activité du système nerveux autonome. Cette influence explique des variations de la pression hydrostatique, une augmentation de la perméabilité des capillaires et des membranes, toutes causes favorisant les échanges d'eau.

Ces quatre facteurs sont dignes d'être retenus. Il est possible qu'ils interviennent chacun pour leur part. Nous croyons pouvoir éliminer, par contre, les modifications de la calcémie, vraiment trop légères et trop inconstantes, les variations de la cholestérinémie et de la lipémie trop banales, trop souvent rencontrées dans des affections n'entraînant pas de troubles du métabolisme de l'eau.

La diminution de la diurèse que nous avons observée quelquefois au début du traitement thyroïdien ne peut expliquer l'augmentation de la masse liquide du sang, elle était en effet généralement compensée par de l'hypersudation et de la diarrhée et s'accompagnait presque constamment d'un amaigrissement de l'individu. D'ailleurs cette diminution n'était que passagère, après huit à dix jours de traitement la diurèse atteignait et dépassait son taux originel. Nous attribuons cette polyurie tardive soit à une action rénale des déchets du métabolisme azoté, soit à l'existence d'un « seuil » du volume plasmatique ou de l'hydrémie.

II. LA GLANDE POST-HYPOPHYSE

La rétropituitrine produit avant tout une diminution de la polyurie du diabète insipide, et une diminution passagère de la diurèse chez l'homme normal à l'état de veille avec augmentation de la concentration de l'urine en urée et en chlorures.

Nos expériences nous ont donné des résultats fort divers. Nous n'avons pas noté de grandes variations de la chlorémie et de la protéinémie. Le volume plasmatique nous paraît subir des oscillations en plus ou en moins sans aucune loi.

Les expériences faites sur l'animal par des nombreux auteurs, quelques observations humaines sont plutôt en faveur d'une action tissulaire de la sécrétion post-hypophysaire, action opposée à celle de la glande thyroïde. Mais les partisans de la théorie rénale possèdent aussi de nombreux arguments, et il est fort possible que les diabètes insipides soient de nature différente, et que les sujets normaux réagissent différemment à la même hormone.

III. LA GLANDE HÉPATIQUE

Le foie est tout d'abord et principalement une barrière dressée contre l'envahissement de la circulation sanguine par l'eau venant de l'appareil digestif.

De plus le foie joue un rôle dans le métabolisme des albumines ; l'insuffisance hépatique entraîne, si elle est prononcée, une diminution de la pression osmotique des protéines sanguines. L'extrait hépatique, soit qu'il contienne une hormone spéciale, soit qu'il renferme des substances minérales ou organiques diurétiques, augmente l'excrétion rénale, tout en provoquant une légère « plasmhémie ».

IV. LE PANCRÉAS

Il en est de l'insuline comme de la rétropituitrine. Son influence est analogue, assez variable dans l'ensemble. L'insuline a plutôt tendance à diminuer la diurèse, à produire de l'hydrémie et de la rétention aqueuse tissulaire. Mais dans certains cas l'action a été inverse.

Ces faits s'expliquent vraisemblablement soit par les rapports du pancréas endocrine avec le système nerveux végétatif dont les manifestations varient selon la réceptivité de l'individu, soit par les relations qui existent entre l'insuline et les autres hormones ; soit enfin par l'existence en plus ou moins grande quantité d'autres hormones pancréatiques telles que la vagotonine de Santenoi, dans les insulines de commerce.

V. LES SURRÉNALES

a) *La médullo-surrénale* semble exercer principalement une action vasculaire par l'intermédiaire du grand sympathique. L'œdème pulmonaire adrénalinique, les modifications de la concentration sanguine trouvent une explication suffisante dans la vaso-constriction des capillaires. Accessoirement, l'adrénaline peut agir sur le métabolisme de l'eau par la déplétion des « dépôts » sanguins, et par son influence sur l'activité des autres glandes endocrines.

b) *La cortico-surrénale* agit sur le métabolisme azoté, excite la sécrétion rénale.

VI

Quant aux autres glandes à sécrétion interne, leur influence est moins nette et fort variable. Les parathyroïdes, par leur rôle dans le métabolisme calcique, le lobe antérieur d'hypophyse par son hormone excito-thyroïdienne (Max Aron), l'ovaire semblent exercer une action de même sens que la glande thyroïde.

VII

Nous ne saurions trop insister, en terminant, sur les rapports que les différentes glandes endocrines présentent avec le système nerveux végétatif tout d'abord, et entre elles-mêmes ensuite.

L'étroite intimité qui unit le système nerveux autonome, grand sympathique et vague, avec la médullo-surrénale, la

thyroïde, le pancréas endocrine, voire la post-hypophyse, explique tout d'abord l'influence de ces différentes glandes sur la circulation sanguine et lymphatique, et en second lieu les effets différents que les hormones produisent sur les différents individus et chez le même individu dans des conditions différentes ; on connaît en effet la grande diversité d'action du système végétatif selon la nature et l'intensité de l'excitation, selon le degré de réceptivité.

Nous avons signalé à propos de l'insuline les travaux de Collin et Drouet sur l'action de l'hypoglycémie insulinique sur les différentes sécrétions internes. Toutes les glandes à sécrétion interne sont étroitement reliées entre elles, la sécrétion de l'une directement ou par l'intermédiaire du système végétatif peut déclencher ou inhiber la sécrétion de l'autre, certaines sécrétions sont antagonistes, d'autres agissent de concert et dans le même sens. Ces relations sont encore à préciser en ce qui concerne certaines glandes, la glande post-hypophyse et la thyroïde par exemple ; mais bien que l'injection de thyroxine n'empêche nullement l'action antidiurétique de la rétropituitrine, il est permis d'admettre l'hypothèse que la sécrétion thyroïdienne agit sur le métabolisme de l'eau en inhibant ou détruisant la sécrétion post-hypophysaire. Des recherches dans ce sens seraient intéressantes.

Toutes ces suppositions et toutes ces imprécisions nous montrent que le problème : glandes à sécrétion interne et métabolisme de l'eau est encore loin d'être résolu et appelle encore de nouvelles recherches.



BIBLIOGRAPHIE

I. MÉTABOLISME DE L'EAU

- ACHARD. — Les échanges d'eau dans l'organisme. *Journal Médical Français*, t. XI, n° 7, juillet 1922.
- AUBEL et MAURIAC. — Etude du rôle de quelques ions et des variations de leur répartition dans la pathogénie des œdèmes. *Congrès français de médecine*, XIX session, Paris 1927.
- AUGUSTE. — Hydrémie provoquée par l'ingestion d'eau pure chez les sujets normaux. *Soc. Biol. Lille C. R.* t. III, p. 32, 1932 et *Annales de médecine*, 1933.
- AZERAD Elie. — Quelques données sur la pathogénie des œdèmes. Hydrophilie tissulaire. Phénomène d'imbibition expérimentale. *Thèse, Paris* 1927.
- BRANDAO. — Du rôle du sympathique dans la pathogénie des œdèmes. *Lyon chirurgical*, t. XXIX, n° 4, juillet-août 1932, p. 401.
- COW. — Einige Studien über Diurèse. *Arch. exp. Patho. v. Pharm.* t. 48, p. 1, 1914.
- DRESEL et LEITNER. — La physiologie du métabolisme de l'eau, modifications du volume et de la composition du sang après injection d'eau et leurs rapports avec les fonctions de la rate et la diurèse. *Klin. Woch.* t. VII, n° 29, 15 juillet 1928.
- FEUILLE. — Œdèmes et leucopathies. *Journal médical français*, 1927.

- FONSECA et de CARVALHO. — L'épreuve de Mac Clure et Aldrich. *Société portugaise de biol.* 10 janvier 1927, *C. R. Soc. biol.* t. 96, p. 876.
- GOVAERTS. — Les propriétés physico-chimiques des protéines et la pathogénie des œdèmes. *Congrès français de médecine*, XIX Session, Paris, 1927.
- GOVAERTS. — Influence de la teneur du sérum en albumines et en globulines sur la pression osmotique des protéines et sur la formation des œdèmes. *Bull. de l'Acad. royale de Méd. Belgique V série*, t. VII, 1927, p. 356.
- LABBE et VIOLLE. — Métabolisme de l'eau. Masson, 1927, 1 vol.
- LE CALVE. — L'œdème. Paris, 1925. Masson et C^{ie} édit.
- LOEPER. — Dilution sanguine et polyurie. *Presse médicale*, 23 mai 1903.
- PÈLLEGRINI. — Sur les rapports entre les modifications du sang et la diurèse que provoque l'introduction d'eau dans l'organisme. *Archives ital. de biol.*, t. 86, p. 61, 1931.
- VIOLLE et ARMAND. — L'hydrémie chez les hypertendus non œdémateux. *Société de biologie, Paris*, 22 mars 1924, p. 742.
- Pour bibliographie plus complète, Marcel LABBE et VIOLLE. — Métabolisme de l'eau. Masson 1927. *

II. LA GLANDE THYROÏDE ET LE MÉTABOLISME DE L'EAU

1^o Partie clinique

- ABRAMI, BRULE et HEITZ. — Deux cas d'angine de poitrine avec myxoœdème; aggravation de l'hypertension par l'opothérapie. *Société médicale des hôpitaux*, 8 mai 1925, p. 712.
- ADAMS. — Dyspnée nocturne (paroxystique); son traitement par la glande thyroïde. *The Journal of the Am. Méd. Ass.* t. LXXVIII, n° 23, 10 juin 1922.
- ALONZO. — *Réf. médica*, 1891 (in thèse Jacquemet).

- APERT. — Œdème dur généralisé. *Soc. de pédiatrie*, 21 déc. 1920.
- APERT et M^{lle} BACH. — Œdème disparaissant par le traitement thyroïdien. *Soc. méd. des hôp.*, 1^{er} juin 1928, p. 938.
- APERT. — *Monde Médical*, 25 mai 1913.
- ĀBABINSKI. — *Deuxième Congrès des neurologistes et aliénistes. Bordeaux 1895.* (in Maranon, Vidal, Frias et Ftejerina).
- BARCZI. — Behandlung der Schwangerschaftsœdème mit Schhildrusextract und Vorlegung der Eklampsie. *Zentralbl. f. Gynak.*, 53-209-214, janv. 26, 1929.
- BECK. — The association of urologic lesions with hypothyroidism. *Endocrinology*, sept.-oct. 1927, p. 438.
- BENOIT. — Sécrétion thyroïdienne et tension oculaire. *Soc. Oto-neuro opt.* Paris, 20 oct. 1928.
- BETETERVIDE et HERRERA. — Ascite et insuffisance thyroïdienne. *Archives Argentinas del enfermedades del aparato digestivo*, t. VII, n° III, février-mars 1932.
- BIGLAND. — Œdèmes symptomatiques des maladies par hypo-alimentation. *The Lancet*, 31 janvier 1920.
- BOOTHBY et BOWEN. — A study of the effect of thyroid medication in the basal metabolism. Renal function and Nitrogen balance in chronic nephritis and in hypothyroidism. *The Journal of Urology*, 1917, p. 469.
- BUSCHKE et OLLENDORF. — Scélro-œdema with muscular localization differentiated from scléroderma; case in adult cured with Thyroïdin. *Méd. Klin.*, 23, 1406, sept. 16, 1927.
- CAMPANACCI. — Le traitement thyroïdien dans les néphrites. *Endocr. e patol cost.*, mars 1925, p. 97 et *Wien Klin Woch.*, mars 1924, p. 257.
- CÁRDI. — Tratamento tiroideo de los œdemos. *Rev. del circulo med. argent.*, février 1927.
- CASTAIGNE et CHAUMERLAC. — *Congrès de l'insuffisance rénale.* Evian 1933.

- CHABANIER, LEBERT, LUMIERE et LOBO-ONELL. — De la cure azotée et thyroïdienne dans le traitement du syndrome œdémateux avec albuminurie appelé néphrite épithéliale ou encore néphrite chlorurémique. Son intérêt pratique et doctrinal. *Acad. de Méd.*, 26 juillet 1927. *Bull.* t. II, p. 161.
- C. W. CRILE. — Traitement de certains états dits d'hyperthyroïdie par la digitale et la réhydratation. *New-York méd. Journ.*, tome XXX, n° 7, 5 avril 1922.
- DIEBELLA et ILLYES. — *Arch. für exper. Path. et Pharmak. Liepz.* 1897, XXXIX, 273.
- Ed. DOUMER. — Œdème aigu du poumon compliquant un syndrome hydropigène d'origine thyroïdienne et cédant au traitement thyroïdien. Le rôle de l'insuffisance thyroïdienne. *Soc. méd. des hôp.*, 15 janv. 1932, p. 44.
- ENROTH. — Œdème des paupières dans l'hyperthyroïdie. *Finska Cakar handl.*, déc. 1924, p. 895.
- EPPINGER. — Pathologie des menschliden Œdems. 1917.
- EPPINGER. — *Wien R. Woch.* 1921, 34, 561.
- EPPINGER et HEINER. — Zur Œdemfrage. *Wien Klin Woch.* 1917, n° 2, p. 84 et n° 3, p. 77.
- EPSTEIN. — *Journ. of the Amér. Med. Ass.* 1926, 87, 12. 1927, 69, 444.
- EPSTEIN. — Über die Beeinflussung der Thyroxindiurèse durch Schlafmittel und andere Pharmaka. Naunyn. *Schmiedebergs Arch.* 142, 214, 1929.
- ETIENNE et RICHARD. — La fonction thyroïdienne dans ses rapports avec la constitution du sang. *Congr. fr. de médecine, Bordeaux*, sept. 1923.
- ETIENNE, RICHARD et ROESCH. — Le métabolisme azoté au cours des syndromes basedowiens. *Soc. Biol. Nancy*, 24 mars 1925, p. 1094.
- ETIENNE, RICHARD et ROESCH. — Le métabolisme azoté au cours de l'insuffisance thyroïdienne. *Ibid* p. 1095.

- ETIENNE, VERAÏN et PETITJEAN. — Le fonctionnement rénal dans la maladie de Basedow. *Rev. fr. d'endocrinologie*, avril 1926, p. 85.
- K. FABER. — Dansk Selskab for Intern Medicin Forhandling. 1918-19, p. 25 (in Mussio-Fournier).
- FIESSINGER et LEBOUCHER. — Traitement thyroïdien des néphrites. *Journal des Praticiens*, 13 sept. 1924.
- FRUHINSHOLZ. — Insuffisance thyro-parathyroïdienne et gestation. *Gynécologie et Obstétrique*, t. VI, n° 3, sept. 1922.
- GARDERE et GELAS. — Nanisme myxœdémateux et diabète insipide. *Soc. méd. hôp. Lyon*, 12 oct. 1920.
- GARRETON, SILVA, MENA et REYES. — Hypotiroidismo de tipo edematoso. *Revista médica de Chili*, 1928, p. 861.
- GATE. — Bons effets de la thyroïdectomie sur l'asystolie d'origine basedovienne. *Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 13 mars 1928.
- GATE et ROUSSET. — Œdème cataménial récidivant de la face d'origine dysendocrinienne chez un hérédosyphilitique. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp.*, 1928, p. 1566.
- GAUTIER Eugène. — De l'opothérapie thyroïdienne dans le traitement des hydropisies. *Thèse Lille*, 1926, Sautrai édit.
- GIRARD. — Œdème et thyroïde. *Revue médicale de l'Est*, 1928, p. 573.
- GOUGET. — Le traitement thyroïdien des néphrites. *Presse médicale*, 19, 12, n° 107, p. 1084.
- GROSSI. — La somministrazione dell'estrato tiroideo nel trattamento della eclampsia et delli albuminurie gravi. *Ann. ostétr. e gin.*, août 1929, p. 1019.
- GUERIN Alphonse. — Action paradoxale de la médication thyroïdienne, blocage du rein. *Journ. des Praticiens*, 19 juillet 1924, p. 470.
- GUERIN Paul. — Action diurétique de l'extrait thyroïdien dans certaines néphrites chroniques. *Rev. Méd. de France et des Colonies*, mars 1927, et *Thèse de Montpellier*, Marseille 1927.
- HAMMERSCHLAG. — Behandlung der eklampsie mit thyroxin. *Klin Woch.*, 8 février 1930, p. 261.

- HAUSIIALTER et GUERIN. — Idiotie compliquée de troubles cutanés et d'une albuminurie de nature particulière; disparition de ces troubles et de l'albuminurie sous l'influence de la médication thyroïdienne. *Soc. Biol.* 30 nov. 1895, C. R. p. 769, t. 95.
- HEDRICH. — Métabolisme de la créatinine dans la maladie de Basedow et l'hyperthyroïdie. *Deutsches Arch. für Klin. méd.*, n° 1, 20 juin 1931.
- HINZ. — *Médical Klinik*, 1920, p. 323 (in Mussio-Fournier).
- JACQUEMET Paul. — Du myxœdème, ses formes frustes, son association au goitre exophtalmique. *Thèse Montpellier*, 1900.
- KUSTNER. — Le traitement par la thyroxine de l'éclampsie et des troubles prééclampsiques. *Klin. Woch.* tome XI, n° 24, 11 juin 1932.
- L. LANGERON. — Sur l'extrait thyroïdien envisagé comme mordant et sur l'utilité de son administration simultanément à d'autres médicaments. *Lyon Médical*, 1932, t. II, p. 44.
- LANGERON, PAGET, LEDIEU. — Extraits endocriniens, composition du sang, diurèse et insuffisance rénale. *Presse Médicale*, n° 2, janvier 1934, p. 17 à 19.
- LAUBRY MUSSIO-FOURNIER et WALSER. — Syndrome angineux et insuffisance thyroïdienne. *Soc. méd. des hôp.*, 1924, p. 1592.
- Léopold LEVI et ROTHISCHILD. — Physiopathologie du corps thyroïde et des autres glandes endocrines. Doin. 1911.
- Léopold LEVI et ROTHISCHILD. — Les œdèmes thyroïdiens transitoires, *C. R. Soc. Biol.*, 1906, p. 745.
- LIAN et BLONDÉL. — Opothérapie thyroïdienne dans les néphrites et les cardiopathies. *Le Médecin Français*, 1^{er} mai 1929.
- LIJNGDAHL. — Zur Frago von den Odemen der Basedow-kranken. *Wien. Arch. inn. Méd.* 16, I, 1928.
- LOEWENTHAL. — *Berlin Klin. Woch.*, 1871, p. 573.
- MARANON. — L'opothérapie thyroïdienne comme médication mordante. *La Clinique*, mars 1930, p. 117.
- MARANON. — Diagnostic and classification of attenuated form of hypothyroidismus. *Medical wereld*, n° 13, 1925.
- MARSCH. — Myxœdémateux ascites removed by thyroïd extract. *The Am. Journ. of the méd. science*, 1926, p. 585.

- MASSINI. — Patogénia de la éclampsia. *Buenos-Ayres*, 1908, p. 99.
- MATTEI. — Opothérapie thyroïdienne et diurèse. *Rev. méd. de France et des Colonies*, Déc. 1929, p. 593.
- MATTEI et P. GUERIN. — Le pouvoir diurétique des extraits thyroïdiens. *Bulletin général de thérapeutique*, 1930, p. 145.
- MAY. — Œdème angioneurotique avec association de contractures tétaniques et de rhumatisme déformant. *Soc. méd. des hôp.*, 4 avril 1924.
- MENARD. — Néphrite chronique simulant le myxœdème. *Soc. méd. de Paris*, 11 avril 1924.
- MILLARD. — Des œdèmes dans la maladie de Basedow. *Thèse Paris*, 1888.
- MINET et LANIEZ. — Anasarque d'origine thyroïdienne. *Nord Médical*, 1932, p. 813.
- MOLNAR. — Traitement des œdèmes par l'opothérapie thyroïdienne. *Wiener Klin. Woch.* tome XXXIII, n° 51, 15 décembre 1920.
- MORAN. — Un cas de pléthore avec polycythémie associée à une insuffisance thyroïdienne guérie par l'opothérapie spécifique. *Il sielo Médico*, 3 sept. 1928.
- MOREIRA. — Rôle de la thyroïde dans l'éclampsie. *Soc. port. de biol.* 6 nov. 1925, C.R. t. XCIII, p. 1541.
- MUSSIO-FOURNIER. — Mascara néfritica de la insuficiencia tiroidea. *Medicina Ibérica*, 1925.
- MUSSIO-FOURNIER. — Syndrome hydropigène et insuffisance thyroïdienne. *Bull. Acad. méd. Paris*, 16 juin 1925.
- MUSSIO-FOURNIER. — Forme pseudo-néphrétique de l'insuffisance thyroïdienne et altérations rénales de même origine. *Annales de médecine*, déc. 1932, tome II, p. 440.
- NAPIER. — Diuresis and increased excretion of uræa and the thyroid treatment of myxœdem. *Lancet*, 1893, II, p. 85.
- NICHOLSON. — L'obstétrique 1911, p. 1032 (in Moreira).
- NOTHNAGEL. — Spezielle Pathologie und Therapie, Bund XXII, p. 159 (in Mussio-Fournier). *Annales de médecine*.

- PAGNIEZ et ROQUES. — Œdème dur des quatre membres d'origine dysthyroïdienne. Guérison par l'opothérapie thyroïdienne. *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 10 février 1928, p. 268.
- PAOLI. — Les fonctions de la thyroïde dans l'albuminurie gravidique et l'éclampsie. *Rev. Ital. de Gynec.*, janv.-février 1928.
- J. PARISOT et CAUSSADE. — *Journ. méd. Fran.* juillet 1920.
- PETITJEAN Robert. — Quelques troubles du fonctionnement rénal dans la maladie de Basedow. *Thèse Nancy*, 1925.
- PERCY. — Thyroid extract in nephritis. A preliminary statement of a new and effective method of treatment. *The Journ. of the med. Ass.* 9 novembre 1912, p. 1708.
- PLETZER. — Hydrops genu intermittens. *Deutsch. med. Woch.* 1880, p. 497.
- R. PORAK et PHANG-MISSAO. — Action des extraits thyroïdiens sur la diurèse. A propos d'une observation de polynévrite du type végétatif et des résultats de l'opothérapie thyroïdienne sur la quantité et la qualité des urines dans ce syndrome clinique. *Rev. fr. d'endocrinologie*, tome I, n° 2, mai 1923.
- RAVINA. — Les applications de la médication thyroïdienne au traitement des néphrites et des cardiopathies. Mouvement thérapeutique. *Presse médicale*, 15 août 1925, n° 65, p. 1093.
- RIBIERRE P. — Hydarthrose périodique guérie à la suite d'un traitement thyroïdien. *Soc. méd. hôp. Paris*, février 1910, p. 96.
- SABRAZES. — Trophœdème des jambes et vastes placards saillants et symétriques, dans un cas de goitre exophtalmique. *Soc. dermatologie*, 1921.
- SABRAZES. — Œdème angioneurotique de la face et du cou « a frigore » ; retours offensifs par hypersensibilisation locale aux variations de température. Tendance à la sclérodermie. Troubles endocriniens des ovaires et de la thyroïde. *Gaz. hebdom. des sc. méd. Bordeaux*, 29 juillet 1923, p. 350.
- SAINTON, DOUMER et VERAN. — Syndrome cardio-rénal et hyperthyroïdie. *Annales de médecine*, déc. 1928, p. 513.
- SOLLIER. — Maladie de Basedow avec myxœdème. *Rev. de Médecine*, t. XII, 1891, p. 1004.

- STURGIS. — Clinical Study of myxœdème. *The Medical clinics of North America*, 1922, p. 1272.
- TACHEZY. — Treatment of œdeme in pregnancy with thyroïdin (thyroïd préparation). *Caso p. Cek-cesk*, 70 : 1348-1349, oct. 2, 1931.
- TALLQUIST. — Troubles de nutrition d'origine endocrinienne. *Lahare salls kapets Handlinguar*. janv.-fév. 1922.
- THEVENOT. — Traitement thyroïdien des néphrites. *Progrès médical*, 10 mai 1913, n° 19, p. 237.
- THOMPSON W. O. et THOMPSON P. W. — Temporary œdema of the face following treatment for exophthalmic goitre. *Ann. Journ. med. sc.*, juillet 1929, p. 73.
- TILLEGREEN. — Compte rendu du XI^e Congrès de médecine des pays du Nord, 1933. *Acta med. Scandinavica*, suppl. 7, p. 39.
- VAUCHER. — Œdème des quatre membres d'origine dysendocrinienne. Guérison par l'opothérapie. *Soc. méd. des hôp.*, 1^{er} juin 1928. *Bull.* p. 933.
- WEISMANN NEITER. — Hydarthrose périodique. Guérison par le tartrate d'ergotamine. *Soc. méd. des hôp.* 1929, p. 909.

2° La néphrose lipœidique

- ACHARD. — Néphrose lipœidique et lipœidose rénale. *Biologie médicale*, sept. 1932.
- ACHARD, BARIETY et CODOUNIS. — Trois cas de néphrose lipœidique avec autopsie. *Soc. méd. des hôp.* juillet 1932, p. 1206.
- ACHARD et PIETTRE. — Contribution à l'étude des protéines du sérum sanguin dans la néphrose lipœidique. *C. R. Soc. Biol.*, mai 1930, p. 49.
- BENNETT, DAVIES et DODDS. — Studies in renal disease « lipœid néphrosis ». *The Lancet*, janv. 1, 1927, p. 3.

- BERTIER. — La néphrose lipoïdique dans l'enfance. *Thèse Lyon*, 1931.
- BEZANÇON WAHL et GUILLAUMIN. — Sur un cas de néphrose lipoïdique. *Soc. méd. des hôp.* 1928, p. 1699.
- BONNAMOUR et JARRICOT. — Un cas de néphrose lipoïdique. *Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 29 oct. 1929.
- CHABANIER, LEBERT, LUMIERE et LOBO-ONELL. — De la cure azotée et thyroïdienne dans le traitement du syndrome œdémateux avec albuminurie appelé néphrite épithéliale ou encore néphrite chlorurémique. Son intérêt pratique et doctrinal. *Acad. de Méd.* Juillet 1927, p. 161.
- CHRISTIAN. — Nephrosis : a critique. *Journ. am med. assoc.* July, 6. 1929, vol. 93, p. 23.
- MAC CLENDON. — Thyroïd extracts in the treatment of nephrosis. *Journ. am. med. assoc.* april 19, 1930, p. 1902, t. 94.
- COELHO et ROCHETA. — Le rôle de la thyroïde dans la pathogénie de la néphrose lipoïdique. *Zentralb fur inn Med.* tome LII, n° 40, 3 oct. 1931.
- DAVIDSON. — Two cases of adolescent myxœdem accompanied by nephrosis and one case tetany. *Canad. med. ass. Journ.* 1925, 15, p. 598 et 803.
- DAVIDSON. — Nephrosis of thyroid origine. *Canada med. assoc. Journ.*, t. 18 p. 161, 1928.
- DUFOIX. — Les œdèmes avec déséquilibre lipido-protidique de l'enfant. *Thèse Montpellier*, 1932.
- EPSTEIN. — *The med. Clinics of North America*, 1922 p. 1066. *Journal of the Am. med. assoc.* 1926, 87, 12 et 1927, 69, 444. *Medicina Merico*, 10 août 1931.
- ESPOSITO. — *Le Nefrosi*, Milano, 1929.
- FAHR. — *Virchow Arch.* 1922, 239, 32.
- FERRATA. — Sulla nefrosi lipoidea. *Boll. de Soc. med. chir. Pavia*, t. 38, p. 497, 1925.
- GAUTIER et M^{lle} SHOEN. — Trois cas de néphrose lipoïdique chez l'enfant. *Arch. de Méd. des enfants.* Janv. 1933 p. 34.

- P. GOVAERTS. — Influence de la teneur du sérum en albumines et en globulines sur la pression osmotique des protéines et sur la formation des œdèmes. *Bull. de l'Acad. Royale de Méd. de Belgique*, V série, tome VII, 1927 p. 356.
- GROSSMANN. — Ein neues Gebiet der Lebertherapie. *Die genuine Lipoidnephrose Wiener Klin, Woch*, 29 mars 1928, n° 13, p. 450.
- HAHN. — La question de la néphrose lipoidique. *Rev. de méd.*, avril 1932.
- JIMENEZ-DIAZ. — El papel del tiroïdes en la genesis de los néphrosis. *Librohomenaje a Maranon*, Madrid 1929.
- JIMENEZ-DIAZ. — Syndromes néfroïdes de origin tiroïdeo. *Rev. méd. de Barcelona*, juillet 1929.
- KAUFMAN et MASSON. — Néphrosis. *Arch. of int. Med.* t. 35, p. 561-570, 1925.
- KNAUER. — La néphrose est-elle une maladie rénale? *Mediz-Klin*, tome XXIII, n° 23, 10 juin 1927.
- G. LAFAGE. — Essai d'interprétation des néphroses lipoidiques. Thèse Paris 1930, n° 403.
- M. LABBE, NEPVEUX, GILBERT-DREYFUS et YUNG. — Un cas de néphrose lipoidique. *Soc. méd. des hôp.* 11 janvier 1929, et *Annales de Médecine*, 1929, 25, 489.
- LOWENTHAL. — Lipoidnéphrose. *Virchows Archiv.*, t. 261, p. 109, 1926.
- MARANON, VIDAL FRIAS et FTEJERINA. — Du facteur endocrinien dans la pathogénie de la néphrose lipoidique. *Annales de méd.*, mars 1931, p. 246.
- MEAKINS. — Reaction of chronic nephrosis to thyroïd and parathyroïd medication. *Ass. of am. Physicians in Journ. of Am. Med. Assoc.*, t. 89, n° 2, 1927.
- MERKLEN, M^{lle} LE BRETON et KAHN. — Sur un cas de néphrose lipoidique. *Soc. méd. des hôp.*, 15 février 1929.
- MIRANDE. — Etude expérimentale de la pathogénie de la néphrose lipoidique. *Archives de medicina, cirurgia y Especialidades*, tome XXXIII, n° 8, 23 août 1930.

- MOURIQUAND, BERNHEIM, PUIG et CREVAT. — Œdème néphrosique et néphrose lipéidique chez l'enfant. — *Arch. de méd. des enfants*, tome XXXII, n° 4, avril 1929, p. 193.
- MOURIQUAND, M^{lle} SCHOEN, MM. NAUSSAC et BOUCHON.
— L'extrait thyroïdien dans la néphrose lipéidique de l'enfance.
* Soc. Méd. des hôp. de Lyon, 26 avril 1932.
- MUNK. — Pathologie und klinik der Nierenerkrankungen 2^e Auf. 1925.
- MUNK. — Traitement diétique et médicamenteux de la néphrose lipéidique, *Nie médicale*, 10 sept. 1932, p. 797.
- MUNK, BENATT et FLOCKENFAUS. — Recherches expérimentales sur la pathogénie de l'albuminurie et de la néphrose lipéidique. *Klin. Woch. t. IV*, n° 18, 30 avril 1925.
- PASTEUR, VALÉRY-RADOT et MAURIC. — La néphrose lipéidique est-elle une entité morbide? *Gaz. méd. France*, 15 sept., 1932.
- PASTEUR, VALÉRY-RADOT et MAURIC. — Le syndrome biologique de la néphrose lipéidique. *Rev. méd. de Franche-Comté*, 15 mars 1932.
- PASTEUR, VALÉRY-RADOT, MAURIC et LAUDAT. — Sur un cas de néphrose lipéidique. *Soc. méd. hôp.*, 1^{er} juillet 1932.
- PEHU. — LXV Congrès des Sociétés savantes, Besançon 1932.
- PEHU et M^{lle} ROUGIER. — Sur la néphrose lipéidique de l'enfance. *Journ. de méd. de Lyon*, 20 février, 1933, p. 109.
- PENNATI. — Tiroide e nefrosi lipoidea. *Gior clin. méd.*, 10 déc. 1930.
- PLATTER. — The treatment of nephritis. *Brit. med. Journ.*, 20 avril 1929, p. 726.
- PLATT. — Inquiry into the fate of thyroxin in treatment of nephrosis. *Cuart Journ. med.*, oct. 1929, p. 129.
- RATHÉRY. — Les affections médicales des reins en 1931. II La néphrose lipéidique. *Paris médical*, 17 octobre 1931, p. 317.
- RIBADEAU-DUMAS, MAX-LEVY et CHABRUN. — Œdème et albuminurie chez une fillette de 7 ans; étude du fonctionnement rénal et des modifications humorales. *Soc. méd. des hôp.*, 20 juillet 1928.

VEDEL, VIDAL et FAYOT. — Cédème irréductible au cours d'une néphrite hydropigène avec cholestérinémie; échec du traitement thyroïdien. *Soc. des sc. méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, avril 1928.

R. WAHL. — Le problème de la néphrose lipoiidique. *Thèse Paris* 1929, Jouv. éditeur.

On trouvera une bibliographie plus complète de la question dans les thèses de Lafage (Paris 1930) Wahl (Paris 1929) et dans l'article de Maranon, Vidal Frias et Ftejerina (*Annales de Médecine* 1931).

3° Partie expérimentale

ABELIN et SATO. — *Schweis Med. Woch*, 1925.

ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS. — Les variations pathologiques de la pression osmotique des protéines et de la composition protéinique du sérum sanguin. *Bull. de la Société de Chimie biologique* t. XII n° 4, p. 417, avril 1930.

ACHARD et ORNSTEIN. — Sur quelques constituants du sérum sanguin dans le myxœdème. *C. R. Acad. des Sciences*, 18 août 1930, p. 311.

ASHER et PHILUGER. — *Zeitschr f. Biol.* 1928, p. 115, t. 87.

BAUR et LOEVE. — Über die Wirkung des synthetischen Thyroxin beim Menschen mit normalen Schilddrüse. *Deutsche Arch. für Klin Méd.* 1928. 155-275-287.

DI BENEDETTO. — Viscosité et équilibre protéique du sérum dans l'hyperthyroïdisme humain. *Soc. biol.* Buenos-Ayres, 6 avril 1933, C.R. t. LXIII, p. 452.

BERNARDBREIG et SENDRAIL. — Action de la thyroïdectomie sur l'hydrophilie tissulaire. *Soc. biol.*, 25 février 1928, C.R. p. 578.

BING et HECKSCHER. — Untersuchungen über Lipamie. *Bioch. Zeitschr.* t. 149, 1924.

- BING et HECKSCHER. — Untersuchungen über die Fett, Cholesterinmenge im Blute bei Adipositas und Myxœdème. *Bioch. Zeitschr.* t. 126, p. 1925.
- BING et HECKSCHER. — Der Fett Cholesteringehalt des Blutes lev. Patienten mit Morbus Basedowi. *Bioch. Zeitschr.* t. 158, 1925.
- BLANCHARD, PENAU et SIMONNET. — Le problème des glandes à sécrétion interne. La thyroïde. *Les Presses universitaires de France*, 1931.
- BLINOFF ANATOLE. — Sérocalcémie chez le cobaye. Influence de l'hyperthyroïdisation et de la castration. *Soc. roumaine de Biol.*, 28 juin 1929, C. R. 1930, I p. 187.
- BLINOFF ANATOLE. — Cholestérinémie chez le chien. Influence de l'hyperthyroïdisation et de la castration. — *C.R. Soc. biol.*, 1930, I p. 187.
- BONILLA et MOYA. — L'équilibre albuminoïde du sérum chez les malades de la thyroïde. *Rev. fr. d'endocrin.*, 1931, p. 93.
- BOOTHEBY, SANDIFORD, SANDIFORD et SLOSSE. — The effect of thyroxin in the respiratory and nitrogenous metabolism of normal and myxœdematous subjects. I method of studying the reserve or deposit protein with a preliminary report of the results obtained. *Ergel. Physiol.*, 1925,24, p. 728.
- CANTILO. — Acidose et hyperthyroïdie. *Presse médicale*, 28 mai 1930, p. 722.
- CHANG. — Blood volume in hyperthyroïdism. *Proc. soc. exper. Biol.*, 1930, 27, p. 881.
- CHIEYMOL et QUINQUAUD. — Baisse de calcémie du chien privé d'appareil thyroïdien. Influence de l'anesthésie. *C. R. Soc. biol.*, 1932, t. LX, p. 528.
- E. COELHO. — L'équilibre acido-basique dans la maladie de Basedow et le myxœdème; ses rapports avec l'épreuve du M. B. *Soc. de biologie de Lisbonne*, 15 déc. 1930, *C.R. soc. biol.* t. CVIII p. 559.
- E. COELHO et José ROCHETA. — La glande thyroïde et le métabolisme des protéines. *C. R. Soc. biol.*, 1931, t. CVIII, p. 193.

- E. COELHO et José ROCHETA. — Le métabolisme du chlore dans le myxœdème expérimental. *C. R. Soc. biol.*, 1931, t. 108, p. 196.
- E. COELHO et Candido OLIVEIRA. — Action de la thyroxine sur l'équilibre chlore sodium du sang. *C.R. soc. biol.* 1930, II p. 801.
- DANIEL. — Recherches sur les échanges entre les tissus et le sang à l'état normal et pathologique. Communication au *Congrès français de Médecine* XIX Session, Paris 1927.
- DANIEL et PAPAIZIAN. — Contribution à l'étude de l'élimination extrarénale de l'eau à l'état normal et contribution à l'étude de l'élimination extrarénale de l'eau à l'état pathologique. *Soc. de biol. de Bucarest*, 18 déc. 1930, C.R. t. 106, p. 417.
- DEUSCH. — Serumkonzentration und Viskosität des Blutes beim Myxœdem und ihre Beeinflussung durch Thyreoïdin. *Deutsches Arch. für klin. Med.* 1920. 134, p. 142.
- DEUSCH. — Serumkonzentration und Viskosität des Blutes bei der Basedow'schen Krankheit. *Deutsches Arch. für Klin. Méd.*, 1921, 138, p. 175.
- DEUSCH. — Recherches sur le sang du myxœdémateux. *Munchener medizinische Woch.* t. LXXXVI n° 10, 11 mars, 1921.
- DONATH. — Zur Wirkung der Schilddrüse. *Virch. Arch. Bd CXLIX* Supp. H.
- DUNCAN. — Effect of thyroïd administration on blood cholesterol. *J. Ment. Sc.* 17, 332-3340, avril 1931.
- ELLINGER et HEYMAN. — Die treibende Kräfte für die Flussigkeitsstrom. *Arch. f. Pathol. u. Pharm.*, t. 90, p. 336, 1921.
- EMBDEN et ADLER. — Über die physiologische Bedeutung des Wechsels des Permeabilitätszustandes. *Zeits f. phys. Chem.*, t. 118, p. I 1922.
- EPPINGER. — Zur Pathologie und Thérapie des menschlichen Oedem. *Berlin Springer* 1917.
- EPSTEIN. — Über die Beeinflussung der Thyroxindiurese durch Schlafmittel und andere Pharmaka. *Naunyn. Schmiedebergs Arch.* 142-214, 1929.
- EPSTEIN and LANDE. — Studien in blood lipoids. The relation in Cholesterol and protéin deficiency to basal metabolisa. *Arch. intern Med.* 30-563, 1922.

- FALTA et HOGLER. — Le métabolisme de l'eau dans le myxœdème et le goître exophtalmique. *Wien Arch. f. inn. Med.* 1927, 13, p. 547.
- FENWICK. — The diuretic action of fresh thyroid juice. *Brit. med. Journ.* II 788. 1891.
- R. FERRARI. — Influence de la thyroïde sur l'œdème par perfusion avec solutions salines. *Archivio di Fisiologia* XXIX 191-202. 1930 (IX) et *Archives italiennes biologie* 1931.
- F. FONSECA et A. de CARVALHO. — L'épreuve de Mac Clure et Aldrich. *Soc. port. de biologie*, 10 janvier 1927, *C. R. Soc. biol.* t. 96, p. 876.
- FREY. — Die Wirkung von hypophysin und thyroïdin auf die Diurèse. *Arch. für exp. Pathol. Pharmacol.* 1926, 110, p. 329.
- FREY und STAHNKE. — Untersuchungen über die Wernerbarkeit des Viscositäts, faktors zur funktionellen Schilddrüsen diagnostik. *Klin. Woch* 1923 2, 1742.
- PROWEIN. — Über den Einfluss des Thyroïdins auf die Blutviscosität und Serumkonzentration bei Gesunden. *Ztschr. ges. exp. Med.* 1921, 24, p. 162.
- FUJIMAKI und HILDEBRANDT. — Der Einfluss des Thyroxin auf die Diurèse. *Arch. für exp. Pathol. Pharmacol* t. 102, p. 226 1924.
- GELLHORN und GELLHORN. — Über den Einfluss von Inkreten und vegetativen Giften auf die Permeabilität tierischer Membranen. I Mitt. 1928. *Pfluger's Archiv*. 221, p. 247.
- GEORGOPULOS. — Über die entgiftende Tätigkeit der Parathyroïde bieder Néphrites. *Zeitsch f. Klin. Med.* Bd. LXXVI, 1912, H 3-4.
- GIRARD. — Œdème et thyroïde. *Rev. Médicale de l'Est*, 1928, p. 573.
- GOLLWITZER, MEIER und BROCKER. — Untersuchungen über den Wasserhaushalt III Mitt. Über die diuretische Wirkung den Thyroxins. *Ztschr ges. exp. Med.* 1928, 62 105-113.
- GONITZER. — Zentrabl f. inner médizin. t. XLVII 1927 p. 1010.
- GOVAERTS. — Les propriétés physico-chimiques des protéines et la pathogénie des œdèmes. *Congrès français de Médecine* XIX session Paris 1927.

- HAFFNER und KOMIYANA. — *Arch. für exp. Pathol. Pharmac.* 107, 1925.
- HAMMETT. — Studies of the thyroïd apparatus X Refractive index and water content of the blood serum of male and female albino-rats thyroparathyroïdectomized and parathyroïdectomized at 100 days of age. *Am. Journ. Phys.* 1923, 64 p. 467.
- HAMMETT. — XXI The water content and refractive index of the blood serum of albino-rats thyroparathyroïdectomized and parathyroïdectomized at 75 days of age. *Journ. of. Metab. Res.* 1923 4, p. 75.
- HAMMETT. — XLIV. Water balance in condition of thyroïde and parathyroïd deficiency. *Endocrinology* 1927 II 297, 304.
- HEATH, BAUER et AUB. — *Proced Soc. ex Biol. Med.* 1926.
- HECKSCHER. — Untersuchungen über den Fettcholesteringehalt des Blutes bei thyroïdectomierten Pferden. *Bioch. ztschr* 158 p. 417 1925.
- HECKSCHER. — Über die Fettcholesterin. Menge des Blutes bei Kretinon? *Bioch. Ztschr.* 158, p. 422, 1925.
- HOLBOLL. — Sur le volume sanguin des myxœdémateux. *Acta med. Scand.* 17 oct. 1930.
- IVERSEN et HANSBORG. — Recherches sur la distribution du chlore entre le sang et les tissus. *Acta medica Scandinavica*, 29 novembre 1922.
- KALMINS. — Action de la thyroxine sur l'innervation autonome. *Soc. biol. de Suède*, 20 février 1928, *C.R. Soc. biol.* 1928, I p. 800.
- KOHNO. — Action de diverses glandes à sécrétion interne sur la teneur en graisses et lipoides des surrénales de l'ovaire, du sang. *Folia Endocr.* Japon, 20 déc. 1928 p. 70.
- H. KUSAKARI. Und Kenjiro TAKEDA. — Über die Wasserverteilung im tierischen Körper. I Mitt. Wasserverteilung in Kaninchen mit Funktionsstörung der Schilddrüse. *Tohoku J. med.* 16: 329-340. Oct. 1930.
- Marcel LABBE, P. NEPVEUX et I. ORNSTEIN. — Les albumines du sérum sanguin dans la maladie de Basedow et les états d'hyperthyroïdie. *Revue fr. d'endoc.* n° 2, avril 1932, p. 97 et *C. R. soc. Biol.* 1930 II p. 635.

- Guy LAROCHE. — Les variations de la cholestérinémie chez les thyroïdiens. *Presse médicale* 1929 I p. 268.
- M^{lle} LAVRENENCO. — Recherches sur le syndrome expérimental d'hyperthyroïdie. *Thèse Jassy*, 1929.
- Max LEVY. — La cholestérinémie dans la maladie de Basedow traitée par la thyroxine. *Presse médicale* 1922, p. 1844.
- LOEPER, LEMAIRE, DEGOS et LESURE. — Variations de la composition protéique des goitres. *C.R. soc. Biol.* 1930 II p. 1200.
- LOEPER, LEMAIRE, DEGOS et LESURE. — Action de certaines thérapeutiques sur l'équilibre protéique des thyroïdiens. *C. R. Soc Biol.* 1930, II p. 1201.
- LOEPER, LEMAIRE, LESURE et TONNET. — L'influence de la thyroïdectomie et de la thyroxinisation sur l'équilibre protéique du sérum. *C.R. Soc. biol.* 1929 II p. 856.
- LOEPER, LEMAIRE, LESURE et TONNET. — Protéocrasie et corps thyroïde. *Progrès médical* n° 46, 8 nov. 1930.
- LOEPER, LEMAIRE et SEZE. — Rôle de la glande thyroïde dans le métabolisme des albumines humorales. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 21 Janvier 1929.
- LOEPER, LEMAIRE et de TONNET. — La fonction protéocrasique du corps thyroïde. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp.* 1929 p. 1206.
- LOEPER, LEMAIRE et TONNET. — La fonction protéocrasique du corps thyroïde. *C.R. Soc. biol.* 1929, t. 102 p. 279.
- LOEPER, MERKLEN et TONNET. — Variations des protéines acéto-précipitales du sérum. *C. R. Soc. biol.* 1932, t. 110, p. 1266.
- LOEPER, TONNET et M^{lle} LEBERT. — L'augmentation relative de la sérine du sang dans l'hyperthyroïdie. *C.R. Soc. Biol.* juin 1929 II p. 424.
- LUCIEN, PARISOT et RICHARD. — La thyroïde 1925, *Doin Edit.*
- MACCIOTTA. — Azione del l'adrenalina, ipofisina et tiroïdina sulla renzione del sangue nei bambini. *La Pediatria* 1924.
- J. S. MALKIN. — Uber die Einfluss einiger hormone auf den osmotischen durch der blutprotéine. *Klin. Woch* 22 mars 1930, p. 551.

- MARK. — Hyperthyroïdisations an Hunden. *Pflüger's Archiv*. 20-9-1 1925 et 212, 1926.
Arch. für exp. Pathol. Pharmac, 1926, 116 et 211; 1928, 130; 1929, 139.
- MAZZA (A). — L'influenza dello tiroïde sulle sviluppo e la composizione chimica del cervello di cavia. *Bioch. e Terap. sp.*, 19, 113-124, 1932.
- MAZZUCCO. — Résultats des mesures du travail du ventricule gauche et du débit circulatoire chez l'homme normal et pathologique. *C. R. Soc. Biol.* 1932 t. III p. 533.
- MIGLIORE. — Influence du corps thyroïde sur l'œdème pulmonaire aigu par l'adrénaline. *Il Morgani* t. 73 n° 43 oct. 1931.
- NAPIER. — Diuresis and increased excretion of urea in the tiroïd, treatment of myxœdema. *Lancet* 2 805 1893.
- NEUSCHLOSZ. — Sur les rapports entre la viscosité spécifique du sérum sanguin et le taux du métabolisme basal dans les troubles de la fonction thyroïdienne. *Klin. Woch* 3 juin 1924.
- ONIZAWA. — Studies on the behaviour of cholesterol within the animal body. The role of thyroïd gland in the content of cholesterol in each organ and tissues. *Journ. of. Bioch.* 10, 425, 1929.
- PARHON et M. CAHANE. — Sur la teneur en soufre et sur l'hydratation du foie et du cerveau chez les animaux hyperthyroïdisés ou recevant en injection de la thyroxine. *C.R. Soc. Biol.* 1931 t. 108 p. 1004.
- PARHON et M^{me} T. CAHANE. — Sur la teneur en calcium et en eau du muscle cardiaque des animaux hyperthyroïdisés. *C.R. Soc. Biol.* 1931 t. 106 p. 758-760.
- PARHON, CAHANE et MARZA. — Action des glandes endocrines sur la teneur en eau des muscles striés. *C.R. Soc. Biol.* 1929 I p. 40.
- PARHON, M. CAHANE et MARZA. — L'influence des glandes endocrines sur la teneur en eau du sang, des organes et des tissus. *Arch. Roumaine de path. exper. et de microbiol.* 2 : 445-456, déc. 1929.

- PARHON, CAHANE et ORNSTEIN. — La réserve alcaline chez les animaux soumis à un traitement thyroïdien. *C.R. Soc. de Biol.* 1929 II. p. 231.
- PARHON et H. DEREVICI. — Modifications de la constitution chimique du sang dans le syndrome hyperthyro-parathyroïdien expérimental et chez les animaux simplement soumis à un traitement thyroïdien. *C.R. Soc. Biol.* 1928 t. 99 246-248.
- PARHON, H. et M. DEREVICI. — Recherches sur le P H et la réserve alcaline chez les chiens thyro-parathyroïdectomisés. *C.R. Soc. biol.* 1929 t. II p. 613.
- PARHON et DEREVICI. — Sur la chlorémie globulaire et plasmatique chez les chiens thyro-parathyroïdectomisés. *C.R. Soc. biol.* 1929 II p. 1181.
- PARHON et H. DEREVICI. — Variations de la glycémie, de la cholestérinémie, de la calcémie, de la kaliémie et de la phosphorémie sous l'influence du traitement thyroïdien ou thyroxinique, des injections de parathormone ou de ces extraits combinés. *C.R. Soc. Biol.* t. 107 p. 388-389 1931.
- PARHON et H. DEREVICI. — Modifications du poids, de la fréquence du pouls, du nombre des respirations, du p H et de la réserve alcaline du sang chez les animaux hyperthyroïdisés, thyroxinisés, traités par des injections de parathormone ou soumis à un traitement combiné thyro-parathyroïdien. *C.R. Soc. Biol.* t. 107 p. 386 1931.
- PARHON, MARZA et CAHANE. — Sur les relations des glandes endocrines avec hydratation du sang, des muscles et de certaines glandes endo et exocrines. *C.R. Soc. Biol.* 1930 I p. 281.
- PARHON, V. MARZA et M. CAHANE. — Sur la teneur en eau du tissu musculaire et de certains organes chez les animaux soumis au traitement thyroïdien. *C.R. Soc. Biol.* t. 94 p. 713 1926.
- PARHON et MAVROMATI. — Sur la résorption de la solution physiologique injectée par voie dermique ou sous-cutanée dans un cas d'idiotie myxoédémateuse. Rapports du corps thyroïde et de l'hydrophilie tissulaire. *C.R. Soc. Biol.* t. 104 p. 220, 1930.
- PARHON et I ORNSTEIN. — Influence de la thyroxine sur la cholestérolémie et la lipémie. *C.R. Soc. Biol.* t. 108 p. 303, 1931.

- C. I. PARHON et Marie PARHON. — Sur les relations de la cholestérolémie avec les fonctions endocrines. *C.R. Soc. Biol.* 1924 I. p. 150.
- PARHON et GHERTA WERNER. — Sur la teneur en cholestérol de la bile, de la peau et des organes, chez les animaux soumis aux traitements thyroïdien, parathyroïdien ou à ces deux traitements combinés. *C. R. Soc. biol.* t. 107, p. 401, 1931.
- PARHON et GHERTA WERNER. — Teneur en eau, cholestérol, calcium et potassium de la peau, cholestérol du cristallin et calcium de l'humeur aqueuse chez les animaux thyroparathyroïdectomisés. *C. R. Soc. Biol.* t. 108, p. 989, 1931.
- PARISOT RICHARD et SIMONIN. — Le réflexe oculo-cardiaque dans l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie expérimentale chez le lapin 1922.
- PLICQUE J. — Etude expérimentale et clinique de l'action de la thyroïde sur la tension oculaire. *Bull. Soc. ophtalm.* Paris, 10 janvier 1922.
- ROGER. — Traité de physiologie normale et pathologique. Tome IV. Les sécrétions internes. *Masson édit.*
- ROSSIGNOLI, M^{lle} DI BENEDETTO, M^{lle} GUERRERO et E. J. DI BENEDETTO. — Modifications physico-chimiques du sang chez les chiens éthyroïdés. *C.R. Soc. Biol.* t. 113 p. 450 1933.
- ROTHSCHILD et JACOBSON. — Die Wirkung der Schilddrussensubstanz auf die Blutzusammensetzung. *Ztschr f. Klin. Med.* 105, 403-405, 1927.
- SAKURAI. — *Jap. Journ. Exp. Med.* 7, 449, 1929 et 7, 465, 1929.
- C. SATO. — Influence of colloïds on intermediate water metabolism and consequent formation of oedemas in presence of disturbed thyroid function. *Tohoku J. Exp. Med.* II. 489-503, nov. 1928.
- C. SATO. — Untersuchungen über die Odembildung; I Über die Odembildung bei Durchsfrülung der isolierten Schonkelpräparate von Kaninchen mit gestörter Schilddrüsensfunktion. *Tohoku Journ. of. exp. med.* p. 33-40, juillet 1928.

- C. SATO. — Untersuchungen über die Odembildung. Über den Einfluss des Kaliums und kalziums auf die Edembereitschaft bei gestörter Schilddrüsenfunktion. *Tohoku J. Exp. med.* II 233-245, août 1928.
- C. SATO. — Untersuchungen über die Odembildung VII. Über die Einfluss des kolloids auf den intermediären Wasseraustausch bei gestörter Schilddrüsenfunktion. *The Tohoku Journ. of Exp. med.* II, nov. 1928.
- SCHAAL. — Schilddrüse und Flüssigkeitsaustausch Beobachtungen hierzu bei intrarenösen Kochsalzinfusionen und Wassergalen per es bei Kaninchen vor und nach Entförmung der Schilddrüse. *Bioch. Zeits.* t. 132, p. 295, 1922.
- SCHITTENHELM und EISLER. — Untersuchungen über die Wirkung des Thyroxins auf den Eiweiss-Wasser und Minerals toffwechsel. *Ztschr ges. exp. Med.* 1928, 61 p. 239.
- SESTINI. — Sulla quantitate il rapporto fra colesterine e acidi grassi totali del serio di sangue nell-ipertiroidisme sperimentale. *Bioch. Ter. sper.* 12, 293, 1925. *Analyse in Endocrinology* 1926, 10, 101.
- SILBERTO et FRIEDLANDER. — Studies in thrombo-angütis obliterans (Buerger) effect of thyroid administration on blood volume. *Journ. of the Am. med. Ass.* 97 17-18, juillet 1951.
- S. THADDEA. — Über den Einfluss des Schilddrüseninkretes auf die Blutbildung. *Arch. f. exp. Pathol. u Pharm.* 166 p. 266-299 1932.
- THOMPSON et ALEXANDER. — Le contenue protéique du liquide cérebro-spinal dans le goitre exolphtalmique. *Arch. méd.* 1930.
- THOMPSON W. O. et THOMPSON P. K., SILVENS E. et DAILEY M. E. — Le liquide céphalo-rachidien dans le myxedème. *Arch. int. med. sept.* 1929 p. 368.
- Nina TRIFON. — Hyperthyroïdie et castration. Modifications pondérales des os et des différents organes. *C. R. Biol.* 1929 II p. 615.
- Nina TRIFON. — Hyperthyroïdie et castration ovarienne. Seroalcémie et Sérocholestérinémie. *C. R. Soc. Biol.* 1929 t. II p. 233.

- TSCHERNOSATONSKAYA. — Ueber den Einfluss der Schilddrüsensentätigkeit auf die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. *Ztsch. ges. exp. Med.* 1929, 66, p. 67.
- UYENO. — L'action de l'insuline sur la teneur en albumine du sérum et les rapports métaboliques de l'insuline et de la thyroïde. *Folia endocr. Japon*, 20 nov. 1928, p. 65.
- UYENO. — Sur la cause de l'action de la thyroïde sur la sédimentation des globules sanguins. *Fol. end. jap.* 20 oct. 1926 p. 31-32.
- WEIL und LANDSBERG. — Ueber die Wirkungsweise des Schilddrüsenhormones. *Bioch. Ztschr.* 1929 207 p. 1886 et 211 p. 144.
- G. WERNER. — Modifications humorales dans le syndrome athyreoanorechitique expérimental. *C. R. Soc. biol.* 1930 I p. 194.
- G. WERNER. — Variations de la cholestérinémie et de l'urémie dans le syndrome athyroïdien expérimental. *C. R. Soc. biol.* 100, p. 926 1929.
- WILHELMJ and FLEISHER. — The relation of the thyroid gland to the surface tension of the blood plasma. *Journ. of. exp. med.* 1926, 43 p. 179.
- WISLICKI. — Einfluss der schilddrüse auf die zirkulierende Blutmenge. *Klin. Woch.*, 1929, 1568-1569.
- WISLICKI. — Die Schilddrüse als ein regulator des kreisenden Blutmenge und ihre Wirkung auf das Blutdepot der Milz. *Ztsch. f. d. ges. exp. med.* 71, 696-719, 1930.
- WODON-ROUSSEAU. — Influence des extraits thyroïdiens sur le p H du sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.* 1924 p. 1450.
- ZONDEK et KOEHLER. — Formule sanguine et glandes endocrines. *Klin. Woch t.* V, n° 20, 14 mai 1926.

On trouve une bibliographie plus complète de la question dans les ouvrages : Lucien, Parisot et Richard. La thyroïde, 1925 Doin.

Blanchard, Penau et Simonnet. La thyroïde. Les presses universitaires de France 1931.

III. LA GLANDE POST-HYPOPHYSE ET LE MÉTABOLISME DE L'EAU

1° Partie clinique

- ANSELMINO et HOFFMANN. — Mise en évidence dans le sang d'une substance antidiurétique de l'hormone du lobe postérieur de l'hypophyse et d'une substance hypertensive au cours des néphropathies ou de l'éclampsie des femmes enceintes. *Klin. Woch.*, 1^{er} août 1931, p. 1438.
- AVENARD. — Traitement et physiopathologie du diabète insipide. *Thèse Paris* 1932. Jouve Edit.
- BORDET. — La médication hypophysaire dans le diabète insipide. *Thèse Paris* 1925.
- C. ALDER. — Cachexie hypophysaire (Mal. de SIMMONDS) traitée par un extrait de lobe ant. d'hypophyse. *The Journ. of the Am. med. Ass.* t. 98, n° 4, 23 janvier 1932.
- CHOAY. — A. et L. — Traitement du diabète insipide par des prises nasales de poudre de lobe post-d'hypophyse. *Presse médicale*, 12 sept. 1928, p. 1155 et *C. R. soc. biol.* t. 99, p. 359.
- Gilbert DREYFUS — Le diabète insipide Doin 1931.
- ETIENNE et GIRARD. — Action œdémateuse de l'extrait d'hypophyse. Communication au *Congrès français de Médecine*, XIX Session Paris 1927 et *Journal Médical français* 1927. *Physiopathologie des œdèmes*.
- M^{lle} LUCY FRADISS. — Le diabète insipide et son traitement par la rétropituitrine. — *Thèse Paris* 1926.
- KARK. — L'éclampsie. Un trouble de l'évolution intervient-il dans son étiologie? *The Brit. med. Journ.* n° 3206, 10 juin 1922.
- T. KUCHARSKI. — L'influence diurétique de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse chez l'homme. *Presse médicale*, 8 juin 1927, n° 46 p. 726.
- Marcel LABBE, VIOLLE et AZERAD. — L'action sur la diurèse de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse et ses modifications sous l'influence du sommeil. *Presse médicale*, 28 avril 1926. n° 34, p. 529.

Marcel LABBE, VIOLE et AZERAD. — Action de la rétropituitrine sur la diurèse de l'homme normal. *C.R. Soc. Biol.* 1926 I p. 845.

LESNE, Jean HUTINEL, Gilbert DREYFUS et YUNG. — Diabète insipide chez un enfant. Inefficacité du traitement par l'injection d'extrait hypophysaire. Action remarquable des prises de poudre par voie nasale. *Soc. méd. des hôp.*, 18 juin 1929.

LESNE, J. A. LIEVRE et Y. BOQUIEM. — Accidents œdémateux provoqués par la prise nasale de poudre du lobe postérieur d'hypophyse chez un enfant atteint de diabète insipide par xanthomatose cranio-hypophysaire (maladie de Schuller-Christian). *C. R. Soc. Biol.* t. 110 1932 p. 887.

MARINESCO et PARHON. — Sur un cas de diabète insipide avec cachexie hypophysaire, infantilisme, sénilisme, atrophie des organes génitaux et convulsions du type épileptique. *Revue franc. d'endocrinologie* 1932 p. 105.

Et. MAY, LHERMITTE et KAPLAN. — Diabète tubérien avec polyurie, œdème et rétention chlorurée. *Bull. et Mém. de Soc. méd. des hôp.* 1931, p. 1079.

MINET et AUGUSTE. — Polyurie hypophysaire. *Réunion méd. chir. des hôp. de Lille*, 27 juillet 1922.

MORHARDT. — Albuminurie et azotémie extrarénales. *Vie médicale* 25 avril 1930. p. 389.

PARHON. — Sur le syndrome hyperhydropexique (hyperretrohypophysaire). *Bull. Soc. Méd. hôp.* Juin 1933 p. 768.

R. PORAK et PHANG-MISSAO. — Action des extraits endocriniens sur la diurèse. *Rev. fr. d'end.* 1923.

PRUSIK. — Sur l'action diurétique de la pituitrine. — *Communication au Congrès français de Médecine*, XIX session, Paris 1927.

PRUSIK. — Injection intradermique de pituitrine. Influence diurétique de la pituitrine. *Gaz. Cok. Cesk.* t. 66, n° 2-3, 7 janv. 1927.

RATHERY, MARIE et MAXIMIN. — Deux cas de diabète insipide. *Soc. méd. des hôp.*, 10 juin 1927. *Bull. et Mém.* p. 871.

RATHERY et MARIE. — Etude critique et physiopathologique du diabète insipide. *Paris médical*, 1928 p. 369 et 428.

- ROUSSY et MOSINGER. — Hypothalamus et hypophyse. Le tuber cinereum et son rôle dans les principales fonctions du métabolisme. Métabolisme de l'eau des glucides et des lipides. *Annales de méd.* t. 33 n° 3 mars 1933 p. 193.
- ROWNTREE. — Studies in diabetes insipidus, water balance and water intoxication. *Arch. inter méd.* t. 29 p. 306, 1922.
- SABRAZES. — A propos d'une observation de diabète insipide. *Rev. Fran. d'endocrin.* 1926 p. 12.
- SULZBERGER. — L'hormone hypophysaire. « Intermedin » paraît être le principe actif antidiurétique dans le diabète insipide : communication préliminaire. *The Journ. of the Am. méd. Ass.* t. c. n° 24, 17 juin 1933.
- TERRADE. — La médication hypophysaire postérieure dans la polyurie essentielle. *Thèse Paris* 1927. Jouve édit.
- WEISSENBAACH, GILBERT, DREYFUS, BRISSET. — Diabète insipide d'origine syphilitique. Obésité, troubles génitaux, troubles de la régulation thermique et du métabolisme hydrocarboné. *Etude biologique. Soc. méd. des hôp.*, 13 nov. 1931. *Bull. et Mém.* p. 1709.

2° Partie expérimentale et biologique

- ADOLP et ERICLISON. — Pituitrin and diuresis in man. *Amér. Journ. Physiol* 79, 377-388, 1927.
- AMBARD. — Rôle de la pituitrine sur la diurèse d'après les travaux modernes. *Arch. mal. des reins et des organes génito-urinaires*, mai 1929, n° 6.
- D'ANTONA et CROSETTI. — Recherches sur le métabolisme de l'eau et des sels dans le diabète insipide. *Arch. di patol. et clin. méd.* 20 oct. 1929.
- AVENARD. — Traitement et physiopathologie du diabète insipide. *Thèse Paris* 1932, Jouve édit.
- BIASOTTI. — Influence de l'extrait d'hypophyse sur l'imbibition des tissus. *C.R. Soc. biol.* t. 88 p. 861 1923.

- BRULL. — Transmission sanguine de la polyurie hypophysaire. *Presse médicale*, 12 août 1933 p. 1267.
- BRUNN. — Beitrag zur Kenntnis der Wirkung von Hypophysen extrakten auf den Wasserhaushalt des Fisches. *Zeits f die ges. exp. Mediz.* t. 25 p. 170 1921.
- BUGLEE E. P. et SIMOND A. E. — Action diurétique, antidiurétique du principe hypertenseur du lobe postérieur d'hypophyse. *Amér. Journ. of Physiol.*, 1928 p. 357.
- CAMUS et GOURNAY. — La polyurie tubérienne après énervations des reins. *C.R. Soc. Biol.*, 1923 t. 88 p. 694.
- CAMUS et ROUSSY. — Les syndromes hypophysaires. *III réunion neurol. internationale annuelle*, Paris, juin 1922.
- CARNOT et RATHERY. — *Paris médical*, 29 mars 1924.
- CHRISTIE et STEWART. — Etudes des modifications sanguines corrélatives de l'ingestion et de la suppression des liquides au cours du diabète insipide. *Arch. of. int. méd.* t. 29 n° 5, 15 mai 1922.
- E. COELHO. — Action du lobe postérieur d'hypophyse sur le métabolisme de l'eau, chez l'homme normal, le diabète insipide et la sclérose rénale. *C. R. Soc. biol.*, t. 98 p. 469, 1928.
- COLLIN et DROUET. — Extrait post-hypophysaire et variations pondérales chez la grenouille. *Soc. Biol. Nancy*, 14 juin 1932. *C. R. Soc. biol.* t. 110 p. 1153.
- COLLIN, DROUET, WATRIN et FLORENTIN. — Action histophysiologique de l'insuline sur l'hypophyse, son mécanisme et ses conséquences sur l'ensemble de l'organisme. *Bull. Acad. de Paris*, 20 oct. 1931, p. 229.
- COMPERE. — Transmission par voie sanguine de la polyurie et de l'hypochlorurie hypophysaire. *C. R. Soc. Biol.* t. 110 p. 92, 1932.
- CRAIG. — The action of pituitary extract on urinary secretion quart. *Journ. exp. Physiol.* 15, 119, 1925.
- Gilbert DREYFUS. — Le diabète insipide. *Paris, Doin* 1931.
- DROUET et SIMONIN. — Action de l'extrait post-hypophysaire sur la sécrétion gastrique. Applications au traitement de l'hyperchlorhydrie et de l'ulcus gastro-duodenal. *Bull. Acad. méd.*, 5 janv. 1932.

- ETIENNE et GIRARD. — De l'action œdémateuse de l'extrait d'hypophyse. *Journal médical français*, 1927.
- FILINSKI et FIDLER. — De l'influence de l'extrait hypophysaire sur l'excrétion de l'urine. *Polska Gaz. Lekarska*, 28 nov. 1926.
- FROMHERZ. — Hypophysenextrakt und Nierenfunktion. *Arch. fur exp. Path. und Pharm.* 172, 359, 364. 1926.
- GARGLE S. L. GILLIGAN D. R. et BLUMGART H. L. — Action antidiurétique des principes ocytoëique et hypertenseur du lobe postérieur d'hypophyse. *New England Journ. of. méd.* 1928 p. 169.
- M. GARNIER et E. SCHULMANN. — Action de l'extrait du lobe postérieur d'hypophyse sur la seerétion urinaire. *C.R. Soc. biol*, t. 77 p. 335, 1914.
- GAUTIER. — Le problème pathogénique et physio-pathologique du diabète insipide. *Rev. crit. path. sept.* 1931, p. 655.
- GEILING and CAMPBELL. — Variations in blood pressure induced by repeated injection of extracts of postérieur lobe the pituitary gland. *Journ. of Pharm. exp. Ther.* 29 449.
- GIGON. — Insulin und Hypophysenextrakt in ihrer Wirkung auf einige Blutbestandteile. *Bioch. Ztsch.* 174 p. 257-261, 1926.
- GOURNAY. — Etudes sur la polyurie infundibulaire. *Thèse Paris*, 1925.
- GOURNAY et A. LE GRAND. — Etude expérimentale sur le diabète insipide infundibulaire et le diabète sucré tubérien. *Annales de méd.*, déc. 1925.
- HINES, LEESE et JACOBS. — The effect of pituitrin administration upon the distribution of injected fluid. *Amér. Journ. Physiol.* 1927, 83, p. 269.
- HOUSSAY et MAZOCCO. — Comparaison de l'urine et du sang des chiens privés d'hypophyse. *C.R. Soc. Biol.* 1922.
- KLEIN et HOLZER. — L'effet de l'insuline sur la polyurie dans le diabète insipide et l'action combinée de l'insuline et de la pituitrine sur le métabolisme de l'eau. *Deutsche arch. fur Klin. Med*, t. 156, n° 12 août 1928.

- KROGH et REHBERG. — Sur l'influence de l'hypophyse sur la tonicité des capillaires. *C.R. Soc. biol.* t. 87 p. 461, 1922.
- KUCHARSKI. — L'influence diurétique de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse chez l'homme. *Presse méd.*, 8 juin 1927, n° 46, p. 726.
- Marcel LABBE, NEPVEUX et GILBERT DREYFUS. — Diabète insipide et variations du rapport sérine-globuline. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, III p. 532.
- Marcel LABBE et VIOLLE. — Recherches sur le pouvoir diurétique du sérum des malades atteints de diabète insipide. *C.R. Soc. biol.*, mai 1928, p. 1290 t. 98.
- Marcel LABBE, VIOLLE et G. DREYFUS. — La courbe du poids et le taux de la diurèse dans le diabète. *C. R. Soc. biol.* t. 98 1928 p. 1293.
- Marcel LABBE, VIOLLE et G. DREYFUS. — Recherches sur l'hydrémie dans le diabète insipide. *C.R. Soc. biol.*, t. 98, 1928 p. 1381.
- Marcel LABBE, VIOLLE et G. DREYFUS. — Sur le mécanisme physiologique de la polyurie au cours du diabète insipide. *Presse médicale* 19 déc. 1928, n° 101 p. 1609.
- LESCHKE. — *Presse médicale*, 17 octobre 1931.
Die Wirkung des Hypophysenextraktes, insbesondere eines aus dem hypophysenhinterlappen isolierten Polypeptides, auf die Harnabsonderung. *Bioch. Ztschr.*, 96, 50-72, 1919.
- MACCIOTTA. — Azione dell'adrenalina, ipofisina et tiroïdina sulla reazione del sangue nei lambini. *La Pediatria*, 1924.
- MARANON. — III réunion internationale de neurologie, 3 juin 1922.
- MEYER et MEYER-BISCH. — Beiträge zur Lehre von Diabetes insipidus. *Deuts. Arch. f. Klin. Med.* t. 137 p. 225, 1921.
- MIURA. — Expériences au sujet de l'action des injections d'hypophyse sur la sécrétion urinaire. *Arch. für Expérien. Path. u Pharm.* t. 107 fasc. 1 et 2, juillet 1925.
- MODRAKOWSKI et HALTER. — Ueber den Einfluss des Pituitrine auf die Konzentration und den Chloregehalt des menschlichen Blutserums. *Zeits. f. exp. Patho. u Ther.* t. 20 p. 331, 1919.

- MOLITOR et PICK. — Zur Kenntniss des Pituitrinwirkung auf die diurèse. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* t. 101 p. 169, 1924.
- MOLITOR et PICK. — Zur Kenntniss des diureschemmung durch hypophysenpräparate. *Klin Woch.* déc. 1923 p. 2242.
- MOEHLING. — Clinical notes on the selective tissue action of the posterior pituitary gland. *Med. Journ. a Rec.*, 20 août 1925.
- NOGUCHI. — Giftwirkungen an der überlebenden Froschniere Hypophysenhinterlappenextrakt. Novasurol. *Arch. für exp. Pathol. v. Pharm.*, 112, 342, 1926.
- NOVELLI. — Extrait postero-hypophysaire et imbibition des batraciens. *C.R. Soc. Biol.* t. 112 p. 506 1933.
- OEHME C. — Wirkung den Hypophysenextrakte auf den Wasserhaushalt. *Zeits f. die ges exp. Mediz.*, t. 9 p. 351, 1919.
- PARHON, CAHANE et MARZA. — Action des glandes endocrines sur la teneur en eau des muscles striés. *C. R. Soc. biol.*, 1929, I, p. 40.
- PARHON, MARZA et CAHANE. — Sur les relations des glandes endocrines avec l'hydratation du sang, des muscles et de certaines glandes endo et exocrines. *C. R. Soc. biol.*, 1930, I, p. 281.
- PARHON, MARZA et CAHANE. — Sur la teneur en eau du tissu musculaire et de quelques organes chez les animaux traités par des injections de lobe postérieur d'hypophyse. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. 94, p. 889.
- PELLEGRINI. — Contribution à l'étude du diabète insipide. II. Action exercée par la pituitrine et l'insuline sur les échanges d'eau entre le sang et les tissus et sur la diurèse. *La clinica med. Ital.*, t. 62, n° 11, nov. 1931.
- PELLEGRINI. — Contribution à l'étude du diabète insipide III. L'action antipolyurique de la pituitrine et de l'insuline dans le diabète insipide et les rapports probables de l'action de ces hormones avec la pathogénie de la polyurie. *La Clinica med. Ital.*, t. 62, n° 12, déc. 1931.
- PENAU, BLANCHARD et SIMONET. — Le problème des glandes à sécrétion interne I. L'hypophyse. *Les Presses universitaires de France* 1929.

- REES. — Action of pituitary extracts on the absorption of water from the small intestine. *Am. Journ. Physiol.* 63, 146-150, 1922.
- G. ROUSSY et M. MOSSINGER. — Hypothalamus et hypophyse. Le tuber cinereum et son rôle dans les principales fonctions du métabolisme. Métabolisme de l'eau, des glucides et des lipides. *Annales de médecine*, tome 33, n° 3, mars 1933, p. 193.
- SCHAFER and HERRING. — The action of pituitary extracts upon the Kidney. *Proc. Roy Soc. Ser. B.* 77, 571, 1906.
- SOLARI. — Action des extraits d'hypophyse sur la polyurie bulbaire. *C.R. Soc. Biol.*, t. 88, p. 359, 1923.
- STARLING and VERNEY. — The sécrétion of urine as studied on the isolated Kidney. *Proced. Royal Soc. Ser. B* 97, 321-363, 1925.
- STEHLE. — The diuretic antidiurétique action of pituitary extract. *Ass. Journ. Phys.* 79, 289, 1927.
- TERRADE. — La médication hypophysaire postérieure dans la polyurie essentielle. *Thèse Paris*, 1927, Jouve édit.
- VEIL (W. H.). — Über intermediäre Vorgänge beim Diabetes insipidus und ihre Bedeutung für die Kenntnis von wesen dieses Leidens. *Bioch. Ztschr.* 91, 317, 1918.
- VERNEY. — The sécrétion of pituitrin in mammals, as shown by perfusion of the isolate kidney of the dog. *Proc. Roy. Soc. Ser. B.*, t. 99, p. 487, 1926.
- E. ZUNZ. — Sur l'action antidiurétique de l'extrait rétro-hypophysaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 11, p. 795.

On trouvera une bibliographie plus complète de la question dans la thèse d'AVENARD. — Traitement et physiopathologie du diabète insipide. Paris 1932 et dans l'ouvrage de PENAU, BLANCHARD et SIMONNET. — L'hypophyse. *Les Presses universitaires de France*, 1929.

IV. FOIE ET MÉTABOLISME DE L'EAU

- P. ABRAMI. — Les grands syndromes des cirrhoses. Essai d'interprétation pathogénique. *Revue méd. chir. des maladies du foie, du pancréas et de la rate*, 1932, p. 81.
- P. ABRAMI et R. WALLICH. — Modifications du sérum sanguin au cours des cirrhoses avec ascite. Inversion du rapport sérine globuline. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. II, p. 291.
- ADLER. — Der Einfluss der Leber auf die Wasserausscheidung. *Klin. Woch.*, oct. 1923, p. 1981.
- BIERRY et RATHERY. — Foie et Plasma sanguin. *Acad. des Sciences*, 30 mai 1921.
- BINET et CODOUNIS. — Influence de la traversée du foie sur les albumines du sérum sanguin. Recherches expérimentales. *Soc. méd. des hôp.*, 20 nov. 1931. *Bull. et Mém.*, p. 1787.
- BLUM, AUBEL et HAUSKNECHT. — *Soc. méd. des hôp.*, fév. 1922.
- CAHN Roger. — Etat actuel de nos connaissances sur le rôle du foie dans le métabolisme de l'eau en physiologie et pathologie. *Thèse Strasbourg*, 1926. Editions universitaires de Strasbourg.
- DUMAS. — Œdèmes d'origine hépatique. — *Journal médical français*, déc. 1927, et communication au Congrès français de médecine, XIX sessions, 1927.
- DUMAS, CHRISTY et DUBOULOZ. — Hydropisie généralisée dans un cas de cirrhose évolutive du foie. *Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 21 juin 1927.
- FIESSINGER et GOTHIE. — L'évolution de l'équilibre albumines-globulines du sérum après l'hépatectomie totale, et la fistule d'Eck chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, t. 112, p. 1053, 1933.
- FILINSKI. — L'augmentation du taux de la globuline dans le sérum du sang comme résultat de l'insuffisance hépatique. *Presse médicale*, 18 mars 1922, p. 236.
- GATE, BARRAL et AULAGNIER. — Un cas d'œdème prémonitoire et symptomatique d'une insuffisance hépatique avec ictère. *Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 24 avril 1928.

- GLAUBACH et MOLITOR. — Die Diurèse fördernde Wirkung von Leberextrakt bei neirenninsuffiziente Hunde. *Wien. Klin. Woch.*, 1929, 11, p. 1437.
- GROSSMANN. — Ein neues Gebiet der Lebertherapie. Die genuine Lipöid-néphrose. *Wien Klin. Woch.*, 29 mars 1928 n° 13, p. 450.
- LAIGNEL-LAVASTINE, TROISIER et BOQUIEN. — Association de la cirrhose du foie à une dépilation plus ou moins complète et à une insuffisance thyro-ovarienne. *Soc. Méd. des hôp.*, 13 mai 1931. *Bull. et Mém.*, p. 829.
- LANDAU et VON PAP. — Über den Einfluss der Leber auf der Wasserhaushalt. *Klin. Woch.*, juli. 1923, p. 1399.
- LE DAMANY. — *Presse médicale*, 23 mai 1914 et *Presse médicale*, 1918, n° 65.
- LEMIERE et LEVESQUE. — Les grands œdèmes au cours de la cirrhose de Laennec. Leur relation avec l'ascite, leur pathogénie et leur traitement. *Presse médical*, 29 nov. 1922, p. 1029.
- LENAZ. — Métabolisme de l'eau et foie. — *Klin. Woch.*, mars 1925, p. 410.
- MOLITOR et PICK. — Die Betentung der Leber für die Diurèse. *Arch. f. exp. Path. et Pharm.*, t. 97, p. 317, 1923.
- MOURIQUAND et BERNHEIM. — *Lyon médical*, 27 février 1927 (in Dumas).
- MUSSIO-FOURNIER et SESANE. — Asthme, œdème de Quinke et kyste hydatique du foie. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp.*, 1927, p. 327.
- PARHON, MARZA et CAHANE. — Recherches sur l'action de la poudre hépatique sur la teneur en eau du sang, des muscles et de certains organes. *C. R. Soc. Biol.* 1928, p. 391.
- PEHU et M^{lle} ROUBIER. — Sur la néphrose lipéidique de l'enfance. *Journ. de méd. de Lyon*, 1933, 20 février, p. 109.
- PICK. — *Wien méd. Woch.*, 1924, n° 7, 334 (in thèse Cahn).
- PICK und WAGNER. — L'action humorale du foie sur la diurèse. *Wien méd. Woch.*, 7 avril 1933.

- PORGES. — Traitement des œdèmes par le foie. *Wien. Klin. Woch.*, t. 40, n° 52, 29 déc. 1927.
- POZZI. — L'épreuve de l'eau dans l'étude fonctionnelle du foie. *Il Policlino*, t. 38, n° 9, 1^{er} sept. 1931.
- ROGER. — Traité de physiologie, t. 111. Foie et appareil urinaire. Masson, édit.
- THIERS. — Chloropenie avec hyperchlorie tissulaire sans azotémie dans les cirrhoses. Rôle du foie dans l'azotémie des syndromes chloropéniques. *Soc. Biol. Lyon*, 27 mai 1929, *C. R.* 1929, 1, p. 475.
- WALLICH. — Contribution à l'étude des rétentions aqueuses de l'organisme. Recherches sur les albumines du sérum sanguin au cours des cirrhoses du foie. *Thèse, Paris* 1930, Jouve, édit.

On trouvera une bibliographie plus complète de la question dans la thèse de Cahn, Strasbourg, 1926 et celle de Wallich, Paris 1930.

V. PANCRÉAS ET MÉTABOLISME DE L'EAU

- BLUM et SCHWAAB. — Le traitement du diabète sucré par l'insuline. *Presse médicale*, 21 juillet 1923, n° 58, p. 637.
- COLLIN et DROUET, WATRIN et FLORENTIN. — Action histophysiologique de l'insuline sur l'hypophyse; son mécanisme et ses conséquences sur l'ensemble de l'organisme. *Bull. Acad. méd. Paris*, 20 oct. 1931, p. 229.
- DORE. — Essai de pathogénie de l'hydrémie insulinique. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp.*, 20 février 1931, p. 302.
- DRABKIN et EDWARDS. — The production of anhydroemia with insulin. *Am. Journ. Phys.*, oct. 1924.
- DRABKIN et SHILKRET. — Anhydroemia with insulin and water intake *Proc. Soc. exper. biol.*, 1925, p. 369.

- F. FONSECA et A. de CARVALHO. — L'épreuve de Mac Clure et Aldrich. *C. R. Soc. biol.*, t. 96, p. 876, 1927.
- INTROZZI. — Insuline et diabète insipide; l'action antidiurétique de l'insuline sur la polyurie. *Clin. méd. Ital.*, mai 1931.
- KLEIN et HOLZER. — Effet de l'insuline sur la polyurie au cours du diabète insipide; effet combiné de l'insuline et de la pituitrine sur le métabolisme de l'eau. *Deutsches Arch. f. Klin. méd.*, 1927, 156, p. 111.
- KOHNO. — Action des diverses glandes à sécrétion interne sur la teneur en graisses et lipoides des surrénales, de l'ovaire, du sang. *Folia Endocr. Japon*, 20 déc. 1928, p. 70.
- Marcel LABBE et TAMALET. — Action de l'insuline sur l'hypercholestérolémie diabétique. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp.*, 14 nov. 1924, p. 1554.
- LEREBoulLET, LELONG et FROSSARD. — Un cas de diabète infantile traité par l'insuline avec accidents cutanés graves. L'érythrodermie œdémateuse insulinienne. *Soc. méd. des hôp.*, 25 juil. 1924.
- LOEPER, LEMAIRE et RAVIER. — Action de l'insuline chez les rénaux. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp.*, 20 juil. 1928, p. 1283.
- S. J. MALKIN. — Uber den Einfluss einiger hormone auf den osmotischen druck der blutprotéine. *Klin. Woch.*, 22 mars 1930, p. 551.
- MAURIAC. — Les accidents consécutifs aux injections d'insuline. *XVIII^e Congrès français de médecine*, Nancy, 16-19 juillet 1925.
- NITZESCU et CANCEIOVICI. — L'insuline et l'équilibre protéinique du sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, t. 110, p. 65, 1922.
- NITZESCU et MANGUICA. — Action de l'insuline sur l'équilibre hémoglobulaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, 1, p. 1347.
- PARHON, CAHANE et MARZA. — Action des glandes endocrines sur la teneur en eau des muscles striés. *C. R. Soc. biol.*, 1923, 1, p. 40.
- PELLEGRINI. — Contribution à l'étude du diabète insipide II. Action exercée par la pituitrine et l'insuline sur les échanges d'eau entre le sang et tissus et sur la diurèse. *La clin. méd. Ital.*, t. 62, n^o 11, nov. 1931.

PELLEGRINI. — Contribution à l'étude du diabète insipide III.

L'action antipolyurique de la pituitrine et de l'insuline dans le diabète insipide et les rapports probables de l'action de ces hormones avec la pathogénie de la polyurie. *La clin. méd. Ital.*, t. 62, n° 12, déc. 1931.

RATHERY. — Obésité insulienne. *Journ. de méd. et chir. pratiques*, t. 102, n° 19, 10 octobre 1931.

RATHERY et MARIE. — Vomissements incoercibles de la grossesse et insuline. *Bull. et mém. soc. méd. des hôp.*, juin 1927, p. 842.

M. RAYNAUD et A. LACROIX. — Un cas d'anaphylaxie à l'insuline. Essai de pathogénie des œdèmes insuliniens. *Bull. et mém. Soc. méd. des hôp.*, 29 mai 1925, p. 831.

UYENO. — L'action de l'insuline sur la teneur en albumine du sérum et les rapports métaboliques de l'insuline et de la thyroïde. *Folia Endoc. Japon*, 20 nov. 1928, p. 65.

WIDAL, ABRAMI, WEIL et LAUDAT. — L'hydrémie au cours du diabète traité par l'insuline. Variations de l'indice réfractométrique du sérum. *Acad. des sciences*, 23 juillet 1924 et *Presse Médicale*, 5 juillet 1925.

WINTER. — Influence de l'insuline sur le métabolisme de l'eau chez les sujets sains et chez les diabétiques. *Acta méd. Scand.*, t. 80, n° 1, 2, 27 juin 1933.

VI. GLANDES SURRÉNALES ET MÉTABOLISME DE L'EAU

ARNSTEIN et FREDLICH. — Uber den Einfluss des Adrenalins und der Ergotamins auf die Diurèse beim Blasenfistelhund. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharma.* Bd. 97, H 1/6, 515, 1923.

BINET. — Polyglobulie de l'exercice et polyglobulie adrénalinique chez l'homme. *C. R. biol.*, 1929, 1, p. 463.

BINET. — La rate organe régulateur de la teneur du sang en globules rouges. *Presse médicale*, 13 nov. 1926.

- BROWN. — Treatment of urticaria and angioneurotic edema. *Ann. of internal médecine*, déc. 1929, p. 591.
- GREPPI et PARINO. — *Zeitsch f. d. ges. exp. Méd.*, 1932, t. 80, p. 141 (in E. Zunz).
- KNAUER. — La néphrose est-elle une maladie rénale? *Méd. Klin.*, t. 23, n° 23, 20 juin 1927.
- KOHNO. — Action de diverses glandes à sécrétion interne sur la teneur en graisses et lipoides de surrénales, de l'ovaire, du sang. *Fol. endoc. Jap.*, 20 déc. 1928, p. 70.
- MACCIOTTA. — Aziome dell' adrenalina, ipofisine et tiroïdina sulla reazione del sangue nei bambine. *La Pediatria*, 1924.
- MOZER. — De l'influence de la surrénale sur le fonctionnement du rein. Syndrome azotémique addisonien. *Presse médicale*, 2 février 1929, n° 10, p. 156.
- MUNOZ. — Action de l'adrénaline sur la courbe hypercalcémique. *C. R. Soc. Biol.* 1921, II, p. 954.
- PARHON, CAHANE et MARZA. — Action des glandes endocrines sur la teneur en eau des muscles striés. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, I, p. 40.
- PARHON, MARZA et CAHANE. — Sur la relation des glandes endocrines avec l'hydratation du sang, des muscles et de certaines glandes endo et exocrines. *Soc. roum. de biol.* Nov., 1929. *C. R. Soc. Biol.* 1930, I, p. 281.
- G. PARTURIER. — De certains phénomènes endocriniens dans le cycle de la cholestérine. *Presse médicale*, 18 février 1925, p. 219.
- PICO et ESTRADA. — Le volume sanguin dans l'insuffisance surrénale. *C. R. Soc. biol.*, t. 95, p. 1506, 1926.
- R. PORAK et PHANG-MISSAO. — Action des extraits endocriniens sur la diurèse. *Rev. fr. d'endocrin.*, 1923, n° 1.
- LUIS SIMOES RAPOSO. — La résorption des œdèmes expérimentaux sous l'influence de l'adrénaline et de la yohimbine. *C.R. Soc. Biol.*, t. 110, p. 1035, 1932.
- LUIS SIMOES RAPOSO. — Le fonctionnement des organes perfusés et la pression osmotique des protéines. *C. R. Soc. Biol.*, t. 110, p. 1036, 1932.

- LUIS SIMOES RAPOSO. — Le mécanisme de l'œdème pulmonaire adrénalinique. *C. R. Biol.*, t. 110, p. 1038, 1932.
- LUIS SIMOES RAPOSO. — La polyglobulie provoquée par l'abaissement de la pression atmosphérique et la pathogénie du mal des attitudes. *C. R. Soc. Biol.*, t. 110, p. 1040, 1932.
- REICHER Eléonore. — Recherches sur l'action de l'adrénaline sur la concentration du sang et sur la formule leucocytaire. *C. R. Soc. Biol.*, t. 91, p. 977, 1924.
- REICHER Eléonore. — De l'action de l'adrénaline sur la concentration sanguine et la composition morphologique du sang. *Polskie Arch. Méd. Wewn. Znef*, tome 11, fasc. 2, 1925.
- ROGER. — *Traité de physiologie*. Masson, édit.
- ROSENOV. — Le fonctionnement rénal dans la maladie d'Addison. *Méd. Klin.*, t. 21, n° 6, février 1925.
- SCHENK. — L'action de l'adrénaline sur le sang de l'homme; ses rapports avec les fonctions de la rate. *Med. Klin.* 1920.
- SCHULMAN et MAREK. — Recherches expérimentales sur l'œdème local provoqué. *Comm. au XIX^e Congrès franç. de Médecine*, 1927.
- SILVETTE et BRITTON. — L'action de la surrénalectomie et de l'extrait cortico-surrénal sur l'excrétion rénale et sur les liquides tissulaires. *The Amer. Journ. of. physiol.* Vol. LIV, n° 2, p. 399.
- E. ZUNZ, O. VESSELSKY et S. TAGNOV. — Action de l'éphédrine sur la diurèse. *C. R. Soc. biol.*, t. 112, p. 1545, 1933.
- E. ZUNG et Y. LA BARRE. — Action de la thyroxine sur l'adrénalino-sécrétion. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 110, p. 95, 1932.

VII. GLANDES GÉNITALES ET MÉTABOLISME DE L'EAU

- CORNIL et JOCHUM. — Action de l'extrait spermatogénétique sur la glycosurie et la polyurie diabétique. *C. R. Soc. Biol.*, t. 95, p. 296, 1926.

- DUVOIR, POLLET et Marcel CACHIN. — Diabète insipide suivi de diabète sucré avec coma. Influence des grossesses sur la polyurie. Traitement par la folliculine. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp.*, 18 nov. 1932, p. 1444.
- ETIENNE, CORNIL et JOCHUM. — Action de l'extrait spermatogénétique sur l'élimination urinaire et l'excrétion d'urée chez les sujets non diabétiques. *C. R. Soc. Biol.*, t. 95, p. 681, 1926.
- JOCHUM. — De l'action de l'extrait spermatogénétique sur la polyurie et la glycosurie des diabétiques, sur l'élimination urinaire et l'excrétion uréique des sujets non diabétiques. *Thèse, Nancy*, 1926.
- KOHNO. — Action des diverses glandes à sécrétion interne sur la teneur en lipoïdes des surrénales, de l'ovaire et du sang. *Folia Endocr. Japon*, 20 déc. 1925, p. 70.
- LIPSCHUTZ et E. A. WILCKENS. — Folliculine et diurèse. *C. R. Soc. Biol.* 1929, t. 102, p. 553.
- PARHON, CAHANE et MARZA. — Action des glandes endocrines sur la teneur en eau des muscles striés. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 1, p. 40.
- PARHON, MARZA et CAHANE. — Sur la relation des glandes endocrines avec l'hydratation du sang des muscles et de certaines glandes endo et exocrines. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 1, p. 281.
- TROISIER A. L. DUBOIS et AVENARD. — Action antipolyurique des hautes doses de folliculine dans le diabète insipide de l'homme. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôpitaux*, 18 nov. 1932, p. 1451.

VIII. PARATHYROIDES

- Mac CANN. — Action diurétique de l'extrait parathyroïdien de Collip chez les malades atteints d'œdème. *Journ. of. the Ame. méd. Assoc.* t. 90, n° 4., 28 janvier 1928.
- MASON. — A case of chronic néphrosis treated by Collips parathyroid extract. *Canada med. ass. Journ.*, t. 16, p. 538, 1926.

MASSAGLIA. — La sécrétion interne des parathyroïdes, insuffisance parathyroïdienne et éclampsie. *Endocrinology*, t. V, n° 3, mai 1921.

NEAKINS. — Réaction of chronic néphrosis to thyroïd and parathyroïd medication. *Assoc. of Am. Physician in Journ. of Ass. méd. ass.*, t. 89, n° 2, 1927.

TABLE DES MATIÈRES

<i>Introduction.</i>	5
<i>Préambule.</i> — Rappel succinct du métabolisme de l'eau.	9
I^{re} PARTIE. — Partie clinique.	19
<i>Chapitre I^{er}.</i> — Du Myxœdème	19
<i>Chapitre II.</i> — La maladie de Basedow	23
<i>Chapitre III.</i> — Œdèmes avec hypothyroïdie légère. Action favorable de l'entrait thyroïdien. Observations	28
<i>Chapitre IV.</i> — La question de la néphrose lipoidique	45
<i>Chapitre V.</i> — Emploi de l'extrait thyroïdien dans les néphrites et les cardiopathies, et d'une façon générale dans les œdèmes non thyroïdiens.	55
<i>Chapitre VI.</i> — Le Diabète insipide. — Les œdèmes hypophysaires	80
<i>Chapitre VII.</i> — Maladies du Foie et troubles de la diurèse. L'ascite ; les œdèmes hépatiques	91
<i>Chapitre VIII.</i> — Insuline et diurèse ; œdèmes insuliniens	96
<i>Chapitre IX.</i> — Les Glandes surrénales	101
<i>Chapitre X.</i> — Autres glandes à sécrétion interne.	103
<i>Chapitre XI.</i> — L'influence des glandes endocrines sur les œdèmes angioneurotiques et sur l'éclampsie.	106
II^e PARTIE. — Partie expérimentale et biochimique. — Faits acquis	115
<i>Chapitre I^{er}.</i> — La Thyroïde	115
<i>Chapitre II.</i> — La Glande post-hypophyse	141
<i>Chapitre III.</i> — Le Foie	162
<i>Chapitre IV.</i> — Autres Glandes endocrines.	172
III^e PARTIE. — Partie expérimentale et biochimique Expériences personnelles	185
<i>Chapitre I^{er}.</i> — Doses répétées.	186
<i>Chapitre II.</i> — Dose unique	217
<i>Conclusions générales</i>	230
<i>Bibliographie</i>	237

Vu le

Nancy, le 13 Janvier 1934

Le Président de thèse,

Pr. ÉTIENNE

Vu et permis d'imprimer,

Nancy, le 16 Janvier 1934.

Le Recteur de l'Académie,

Président du Conseil de l'Université,

BRUNTZ



